

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 16, №1*

2017





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2017, Т.16, №1**

**Рецензируемый научно-практический журнал  
Основан в 2002 году**

**Учредитель**

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Смоленский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ**

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.  
ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные результаты  
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,  
на соискание учёной степени доктора наук.  
(Письмо Минобрнауки России от 01.12.2015 г. №13-6518)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

**Подписка на печатную версию** – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

**Подписка на электронную версию** – <http://elibrary.ru>

**Официальный сайт журнала** – <http://sgma.info>

**Адрес редакции**

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28  
Смоленский государственный медицинский университет  
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51  
E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru), [normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru)

Подписано в печать 30.01.2017 г.  
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»  
Тираж 900 экз.

**Отпечатано:**

в ООО «СГТ»  
214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16  
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

## **Главный редактор**

И.В. Отвагин,  
докт. мед. наук, профессор  
Ректор Смоленского государственного медицинского университета

## **Редакционная коллегия:**

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; В.А. Правдивцев, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; А.В. Евсеев, докт. мед. наук, профессор, науч. редактор; Н.А. Мицюк, канд. истор. наук, отв. секретарь; А.В. Авчинников, докт. мед. наук, профессор; И.Л. Алимова, докт. мед. наук, профессор; А.В. Борсуков, докт. мед. наук, профессор; С.В. Ваулин, докт. мед. наук, профессор; А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, профессор; А.Н. Иванян, докт. мед. наук, профессор; С.А. Касумьян, докт. мед. наук, профессор; О.А. Козырев, докт. мед. наук, профессор; А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доцент; А.В. Литвинов, докт. мед. наук, профессор; Н.Н. Маслова, докт. мед. наук, профессор; Р.Я. Мешкова, докт. мед. наук, профессор; В.А. Милягин, докт. мед. наук, профессор; О.В. Молотков, докт. мед. наук, профессор; Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Новиков, докт. мед. наук, профессор; В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доцент; И.А. Платонов, докт. мед. наук, профессор; В.Г. Плешков, докт. мед. наук, профессор; А.А. Пунин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Рафальский, докт. мед. наук, профессор; А.С. Соловьев, докт. мед. наук, профессор; Н.Ф. Фаращук, докт. мед. наук, профессор; профессор; В.Е. Шаробаро, докт. мед. наук, профессор; В.Р. Шашмурина, докт. мед. наук, доцент; А.А. Яйленко, докт. мед. наук, профессор

## **Редакционный совет:**

Г. Хан, докт. мед. наук, профессор (Германия), Т. Ульрих, докт. мед. наук, профессор (Германия), А.М. Миронов, докт. мед. наук, профессор (Италия), И. Вавер, докт. фармац. наук, профессор (Польша); А. Ювко, докт. хим. наук, профессор (Польша); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор (Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, профессор (Калининград); А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.М. Зайцева, канд. психол. наук, доцент; В.В. Зинчук, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, профессор (Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук (Смоленск), профессор; Р.С. Козлов, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор (Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, профессор (Москва); З.Ф. Лемешко, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, профессор (Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, профессор (Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, профессор (Харьков); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, профессор (Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.В. Русова, докт. мед. наук, профессор, (Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, профессор (Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Е.М. Сливак, докт. мед. наук, профессор (Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доцент (Витебск)

## **Редакторы**

М.А. Евсеева, В.Г. Иванова

## **Отв. за on-line версию**

И.М. Лединников

## СОДЕРЖАНИЕ

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Радковец А.Ю., Бартош А.Н., Кротков К.О., Бушма М.И. Метаболические и функциональные нарушения в печени крыс с интоксикацией парацетамол: лечебное действие тауцина

Переверзев В.А., Переверзева Е.В., Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Сикорский А.В. Употребление алкоголя – фактор риска травматизма и длительного нарушения когнитивных функций: гендерные особенности

#### ОБЗОРЫ

Майлян Э.А. Влияние генетических полиморфизмов генов системы витамина D на сывороточный уровень 25(OH)D (обзор)

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клименко Т.М., Яйленко А.А., Отрохова Е.В. Оценка диастолического резерва у подростков с артериальной гипертензией при нагрузочных пробах

Петрова М.М., Петров В.С., Бобринская И.Г., Минченкова В.Н., Николаев С.В. Послеоперационное обезболивание и газообмен в легких у гериатрического контингента больных распространенным перитонитом

Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Оценка состояния вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у новорожденных, перенесших гипогликемию

Суняйкина О.А., Шульгинова А.А., Быстрова Н.А., Хорлякова О.В. Коррекция нарушений содержания и соотношения белков и липидов в мембране эритроцитов при дисциркуляторной энцефалопатии на различных стадиях заболевания

Азовскова О.В., Федосов Е.А. Микробиологические особенности летальных пневмоний в Смоленске

Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом

Молоткова С.А., Молотков А.О., Литвинова И.А., Базина И.Б., Хохлова Ю.А. Ревматологические проявления острого миелобластного лейкоза: случай из практики

Сергеева Ю.А., Иванян А.Н., Густоварова Т.А., Крюковский С.Б., Киракосян Л.С., Бельская Г.Д., Кузьминых В.В. Возможности хирургической коррекции при рубцовой деформации шейки матки у беременных

Игнатьева Р.Е., Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Крюковский С.Б., Дмитриева Е.В. Эндотелиальная дисфункция в системе микроциркуляции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников

Северова Е.А., Федорова Е.А., Морозова Е.А., Охупкин А.С., Даутова М.А. Психологические особенности аутодеструктивного поведения у юношей призывного возраста

Ваулин С.В., Алексеева М.В., Моренец Т.В. Госпитальные суицидальные попытки и самоубийства в психиатрическом стационаре, во время лечебного отпуска и в ранние сроки после выписки

Турсунов Р.А., Одинаев Ф.И., Каримов С.С., Сайбурхонов Д.С. Сероэпидемиологический скрининг за ВИЧ-инфекцией

Майлян Э.А. Роль полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в развитии остеопороза различных участков скелета у женщин в постменопаузальном возрасте

Шалкина Л.А., Алимова И.Л., Покусаева В.Н., Кривенко А.С., Каландия М.Р. Патологическая

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

5 Radkovets A.U., Bartosh A.N., Krotkov K.O., Bushma M.I. Metabolic and functional disturbances in the liver of rats with intoxication by paracetamol: hepatoprotective action of Taucin

9 Pereverzev V.A., Pereverzeva E.V., Welcome M.O., Razvodovsky Y.E., Sikorsky A.V. Alcohol consumption as a risk factor for traumatism and long-term impairment of cognitive functions: gender peculiarities

#### REVIEWS

19 Maylyan E.A. Genetic polymorphisms of genes of vitamin D system influence on 25(OH)D serum level (review)

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

26 Klimenko T.M., Yailenko A.A., Otrokhova E.V. Assessment of diastolic reserve in adolescents with arterial hypertension at stress tests

33 Petrova M.M., Petrov V.S., Bobrinskaya I.G., Minchenkova V.N., Nikolaev S.V. Postoperative analgesia and gas exchange in the lungs in geriatric patients with diffuse peritonitis

40 Kozlova L.V., Ivanov D.O., Derevtsov V.V., Priyma N.F. Assessment of the status of the autonomic nervous and cardiovascular systems in neonates having suffered from hypoglycemia

49 Sunyakina O.A., Shulginova A.A., Bystrova N.A., Horlyakova O.V. Correction of maintenance and correlation disorders of proteins and lipids in erythrocyte's membrane during dyscirculatory encephalopathy on different stages of disease

57 Asovskova O.V., Fedosov E.A. Microbiological features of fatal pneumonia in Smolensk

63 Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V. Updated recommendations of the European society of cardiology for the management of patients with infective endocarditis

71 Molotkova S.A., Molotkov A.O., Litvinova I.A., Bazina I.B., Khokhlova U.A. Rheumatological manifestations of acute nonlymphoblastic leukemia: case in clinical practice

77 Sergeeva I.A., Ivanyan A.N., Gustovarova T.A., Krucovsky S.B., Kiracosyan L.S.,

Belskaya G.D., Kuzminykh V.V. The possibilities of surgical correction of cicatricial-deformed cervix uteri in pregnant women

83 Ignatieva R.E., Gustovarova T.A., Ivanyan A.N., Kryukovsky S.B., Dmitrieva E.V. Endothelial dysfunction in the microcirculation system among women with premature ovarian failure

88 Severova E.A., Federova E.A., Morozova E.A., Okhapkin A.S., Dautova M.A. Psychological characteristics of self-destructive behavior in young men of military age

94 Vaulin S.V., Alekseeva M.V., Morenets T.V. Inpatients suicidal attempts and suicides in psychiatric clinic, during the sick-leave and in early terms after discharge from the hospital

100 Tursunov R.A., Odinaev F.I., Karimov S.S., Sayburhonov D.S. Seroepidemiological screening for HIV infection

105 Maylyan E.A. Role of COL1A1 GENE -1997 C>A polymorphism in osteoporosis development in skeleton various sites in postmenopausal women

111 Shalkina L.A., Alimova I.L., Pokusaeva V.N., Krivenko A.S., Kalandia M.R. Abnormal gestational weight gain,

- гестационная прибавка массы тела, антропометрические показатели новорожденных и течение раннего периода адаптации
- Сукало А.В., Сикорский А.В., Переверзев В.А. 115 Vegetative and endothelial functions in children with primary arterial hypotension
- Карман А.Д., Казущик В.Л. Синдром функциональной блокады клеток при остром панкреатите 121 Karman A.D., Kazuschik V.L. Functional blockade of cells syndrome in acute pancreatitis
- Лабузов Д.С., Савченков А.Л., Салопенкова А.Б. 126 Ultrasound in the diagnosis of hypertrophic pyloric stenosis
- Лабузов Д.С., Савченков А.Л., Салопенкова А.Б. 131 Parovarian cyst of large size
- Ситников А.Р., Маслова Н.Н., Григорян Ю.А., Мишнякова Л.П., Григорян Г.Ю. Стереотаксическая деструкция и хроническая стимуляция передних таламических ядер для лечения фармакорезистентной эпилепсии 135 Sitnikov A.R., Maslova N.N., Grigoryan Yu.A., Mishnyakova L.P., Grigoryan G.Yu. Stereotactic lesion and chronic stimulation of anterior thalamic nuclei for treatment of pharmacoresistant epilepsy
- Мешкова Р.Я., Ковригина Н.В., Витчук А.В., Аксенова С.А., Максакова Т.С., Битюцкая В.В., Слабкая Е.В., Волкова Е.В. Характер экспрессии CD-маркеров лимфоцитов у больных холодовой и хронической спонтанной крапивницей 144 Meshkova R.Y., Kovrigina N.V., Vitchuk A.V., Aksenova S.A., Maksakova T.S., Bityutskaya V.V., Slabkay E.V., Volkova E.V. Expression of CD-lymphocyte markers in patients with cold urticaria and chronic spontaneous urticaria
- Фролова Ю.В., Мьякисева Т.В. Скрининговые обследования детского населения на туберкулезную инфекцию и их эффективность 148 Frolova J.V., Myakisheva T.V. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children population
- Цепов Л.М., Николаев А.И., Щербакова Т.Е., Нестерова М.М., Русакова П.Ю. Качество оказания медицинской помощи в крупной стоматологической поликлинике (по результатам опроса-анкетирования пациентов) 153 Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Scherbakova T.Ye., Nesterova M.M., Rusakova P.Yu. Quality of medical care in a large dental polyclinic (results of the patients survey)
- ОБЗОРЫ*
- Урясьев О.М., Горбунова Д.Ю., Щербакова О.Н., Пыко А.А. Метаболический синдром – нерешённая проблема медицины и современного общества 160 Uryasev O.M., Gorbunova D.Y., Sherbakova O.N., Pyko A.A. Metabolic syndrome as an unsolved problem of medicine and modern society
- ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**  
*ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ*
- Сидоренкова Л.М., Майорова Е.Г., Барсуков В.А., Авчинников А.В. Интегральная оценка качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения Смоленской области 165 Sidorenkova L.M., Mayorova E.G., Barsukov V.A., Avchinnikov A.V. Integrated quality assessment of drinking water in centralized water supply of the Smolensk region
- ОБЗОРЫ*
- Шашмурина В.Р., Каргина А.С., Мишутина О.Л. Профилактика стоматологических заболеваний в условиях школьного стоматологического кабинета (обзор) 173 Shahmurina V.R., Kargina A.S., Mishutina O.L. Prevention of dental diseases among adolescents in a school dental study (review)
- ПАТЕНТЫ, ИЗОБРЕТЕНИЯ, ОТКРЫТИЯ**
- Казущик В.Л., Карман А.Д. Определение количества функционирующей жидкости в тканях методом эдемметрии 183 Kazushchik V.L., Karman A.D. Determination of the quantity of operating fluid in tissues by the method of edemometry
- ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**
- Пчелина И.В., Глянцев С.П. Профессор Ярослав Кулик – один из пионеров кардиохирургии Смоленщины: становление хирурга и ученого
- ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ**
- Шаробаро Валентина Егоровна – почетный профессор Смоленской государственной медицинской академии (к юбилею со дня рождения)
- REVIEWS*
- PROPHYLACTIC MEDICINE**  
*ORIGINAL ARTICLES*
- REVIEWS*
- PATENTS, INVENTIONS, DISCOVERIES**
- HISTORY OF MEDICINE**
- ANNIVERSARIES**

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 615.276:616.36-008.6-06]-085.272

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ПЕЧЕНИ КРЫС С ИНТОКСИКАЦИЕЙ ПАРАЦЕТАМОЛОМ: ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТАУЦИНА**

© Радковец А.Ю., Бартош А.Н., Кротков К.О., Бушма М.И.

*Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230023, Гродно, ул. Большая Троицкая, 4*

*Резюме:* целью исследования явилось изучение гепатозащитного действия комбинации таурина с цинка диаспаратом (Тауцин) у крыс с поражением печени парацетамолом. В эксперименте на 40 беспородных крысах-самцах с помощью гистохимических исследований печени и биохимических исследований крови установлено, что введение в желудок парацетамола (2,5 г/кг – 5 доз) оказывает повреждающее действие на печень. Это сопровождается ингибированием в гепатоцитах активности СДГ (сукцинатдегидрогеназы), ЛДГ (лактатдегидрогеназы), НАДН-ДГ (дегидрогеназы никотинамида-аденина-динуклеотида восстановленного) и КФ (кислой фосфатазы); увеличением в плазме активности АлАТ (аланинаминотрансферазы), АсАТ (аспартатаминотрансферазы), ЩФ (щелочной фосфатазы) и содержания общего билирубина, его конъюгированной фракции, холестерина. Комбинация таурина (50 г/моль; 6,25 г) с цинка диаспаратом (1 г/моль; 0,35 г) – «Тауцин-50» (в желудок 0,50 г/кг/день – 10 доз) обладает гепатозащитным действием. Гепатозащитное действие «Тауцин-20» (0,5 г/кг/день – 10 доз) менее выражено.

*Ключевые слова:* крысы, поражение печени парацетамолом, комбинация таурина с цинка диаспаратом, гепатозащитное действие

**METABOLIC AND FUNCTIONAL DISTURBANCES IN THE LIVER OF RATS WITH INTOXICATION BY PARACETAMOL: HEPATOPROTECTIVE ACTION OF TAUCIN**

Radkovets A.U., Bartosh A.N., Krotkov K.O., Bushma M.I.

*Grodno State Medical University, Republic of Belarus, 230023, Grodno, Bolshaya Troitskaya St., 4*

*Summary:* the purpose of the study was to investigate the hepatoprotective action of combination of taurine with zinc diaspertate (Taucin) in rats with liver damage caused by paracetamol. In experiments on 40 outbred male rats by histochemical studies of the liver and blood biochemical studies it was shown that inserted into the stomach paracetamol (2.5 g/kg – 5 doses) causes liver damage. It is accompanied by inhibition of activity of SDH (succinate dehydrogenase), LDH (lactate dehydrogenase), NADP (nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate), and ACP (acid phosphatase) in hepatocytes; increase in activity of ALAT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase), ALP (alkaline phosphatase) and the content of total bilirubin and its conjugated fraction, cholesterol in the plasma. Combination of taurine (50 g/mol; 6.25 g) with zinc diaspertate (1 g/mol; 0.35 g) – "Taucin" (inserted into the stomach 0.5 g/kg/day – 10 doses) has a hepatoprotective effect. Hepatoprotective action of "Taucin-20" (0.5 g/kg/day – 10 doses) is less than that of "Taucin-50".

*Key words:* rats, paracetamol liver disease, combination of taurine with zinc diaspertate, hepatoprotective action

**Введение**

Токсические поражения печени широко распространены в клинической практике. Они вызываются лекарственными средствами (парацетамол и др.), химическими соединениями (тетрахлорметан и др.), спиртом этиловым, ядовитыми грибами (бледная поганка и др.), продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (афлотоксин В и др.). В тяжелых случаях развивается цирроз печени, приводящий к летальному исходу [4]. Недостаточная эффективность современных гепатотропиков является основанием для поиска новых средств данного класса. В настоящем исследовании изучены гепатозащитные свойства комбинации таурина с цинка диаспаратом у крыс с поражением печени парацетамолом. Основанием для этого явились известные гепатотропные свойства таурина (детоксикация цитотоксичных желчных кислот с образованием таурохолатов, антиоксидантные и осморегуляторные) и цинка (кофактор более 200 ферментов внутриклеточного метаболизма) [5-7, 11, 12]. Предполагается, что компоненты

комбинации будут обладать потенцированным гепатозащитным действием. Целью исследования явилось изучение гепатозащитного действия комбинации таурина с цинка диаспартатом (Тауцин) у крыс с поражением печени парацетамолом.

## Методика

Опыты были проведены на 40 беспородных белых крысах-самцах массой 200-250 г в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном обращении с животными. Парацетамол (Sigma, Германия) вводили в желудок в виде взвеси в слизи крахмала в дозе 2,50 г/кг через 1 день в течение 10 дней (5 доз). Испытывали следующие рецептуры Тауцина, составленные по принципу 1 г/моль цинка диаспартата (0,35 г) с различными г/молярными соотношениями таурина: 20 (2,50 г) – «Тауцин-20» и 50 (6,25 г) – «Тауцин-50». Их вводили в желудок в виде взвеси в слизи крахмала в дозе 0,50 г/кг/день в течение 10 дней. Контрольным крысам вводили слизь крахмала. Через 24 ч. после последнего введения веществ крыс лишали корма на сутки. Затем их декапитировали, собирали кровь и получали плазму; брали образцы печени для оценки нарушения процессов метаболизма в органе.

Методы оценки строения печени и активности ферментов в гепатоцитах: кусочки печени замораживали в жидком азоте и, после монтирования на объектодержателе по принципу «контроль-опыт», помещали в криостат фирмы «Leica CM 1850» при  $-15^{\circ}\text{C}$ . Изготовленные одномоментно из материала контрольных и опытных животных криостатные срезы толщиной 10-14 мкм служили для определения активности СДГ по N. Nachlas et al. (1957), ЛДГ по R. Hess et al. (1958), НАДН-ДГ по N. Nachlas et al. (1958) и КФ по G. Gomori et al. (1950) [2].

Методы оценки маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме: определяли активность АлАТ, АсАТ, ЩФ; содержание холестерина, общего билирубина и его фракций при помощи рутинных лабораторных методов [1].

Количественную оценку полученных результатов проводили методом непараметрической статистики Манна-Уитни, применяя поправку Бонферрони с использованием пакета программ «Statistica» 6.0.437.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер 31415926535897 [3].

## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования было установлено, что парацетамол оказывает гепатотоксическое действие. На фоне его действия в гепатоцитах снижалась активность СДГ и ЛДГ, КФ и НАДН-ДГ. В плазме повышалась активность АлАТ, АсАТ, ЩФ; содержание общего и конъюгированного билирубина, а также общего холестерина и снижалась содержание белка (табл. 1).

Таблица 1. Влияние парацетамола (2,50 г/кг, 1 раз в 2 дня – 5 доз), отдельно, и в комбинации с «Тауцин-20», «Тауцин-50» (0,50 г/кг/день – 10 доз), вводимых в желудок в виде взвеси в слизи крахмала, на активность ферментов в гепатоцитах крыс

Изучаемые показатели (ЕДОП)	Условия опыта			
	Контроль	Парацетамол	Парацетамол + «Тауцин-20»	Парацетамол + «Тауцин-50»
СДГ	0,26 0,25; 0,27	0,23 0,23; 0,24 8,00(0,0015*) -	0,24 0,23; 0,25 24,00(0,049*) 31,50(0,162)	0,27 0,25; 0,28 37,00(0,326) 5,00(0,0007*)
ЛДГ	0,55 0,54; 0,61	0,35 0,32; 0,42 0,00(0,0002*) -	0,33 0,25; 0,43 0,00(0,0002*) 43,50(0,623)	0,45 0,43; 0,47 7,00(0,002*) 6,50(0,001*)
НАДН-ДГ	1,22 1,20; 1,23	0,95 0,94; 0,96 0,00(0,0002*) -	0,99 0,98; 1,01 0,00(0,0002) 4,00(0,0005)	1,00 0,98; 1,02 0,00(0,0002*) 4,00(0,0005*)
КФ	1,05 1,01; 1,07	0,80 0,79; 0,81 0,00(0,0002*) -	1,03 0,97; 1,07 36,50(0,307) 0,00(0,0002*)	1,20 1,16; 1,21 0,00(0,0002*) 0,00(0,0002*)

Примечание. Здесь и далее строки цифр: первая – значения Me, вторая – квартилей, третья и четвертая – U и p (в скобках) в сравнении с контрольными (третья строка значений в опытных группах) и получавшими парацетамол (четвертая строка значений в опытных группах) крысами. Звездочка – статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия. ЕДОП – единицы оптической плотности

Также было установлено, что «Тауцин-20» обладает гепатозащитным действием: активность КФ повышалась на 29%; маркерные показатели гепатотоксичности в плазме (активность ЩФ, содержание общего билирубина и холестерина) снижались, соответственно на 20, 14 и 17% (табл. 1).

Более выраженное гепатозащитное действие было обнаружено у «Тауцин-50»: под его влиянием в гепатоцитах активизировались процессы метаболизма; каталитическая активность СДГ и ЛДГ, НАДН-ДГ и КФ повышалась, соответственно на 17 и 29; 5 и 50% (табл. 1); в плазме снижалась активность АлАТ, АсАТ и ЩФ, а также содержание общего билирубина, его конъюгированной формы и холестерина, соответственно на 43, 51 и 46; 18, 50 и 21 % (табл. 2).

Таблица 2. Влияние парацетамола (2,50 г/кг, 1 раз в 2 дня – 5 доз), отдельно, и в комбинации с «Тауцин-20», «Тауцин-50» (0,50 г/кг/день – 10 доз), вводимых в желудок в виде взвеси в слизи крахмала, на биохимические показатели гепатотоксичности в плазме

Изучаемые показатели	Условия опыта			
	Контроль	Парацетамол	Парацетамол + «Тауцин-20»	Парацетамол + «Тауцин-50»
АлАТ (Ед/л)	27,00 26,00; 28,00	49,00 46,00; 55,00 0,00(0,0002*) -	47,00 43,00; 50,00 0,00(0,0002*) 32,50(0,185)	28,00 27,00; 29,00 32,00(0,174) 0,00(0,0002*)
АсАТ (Ед/л)	32,00 30,00; 37,00	53,00 46,00; 56,00 0,00(0,0002*) -	49,00 35,00; 54,00 10,50(0,003*) 37,00(0,326)	26,00 25,00; 27,00 2,00(0,0003*) 0,00(0,0002*)
ЩФ (Ед/л)	140,00 131,00; 144,00	261,00 256,00; 265,00 0,00(0,0002*) -	209,00 189,00; 216,00 0,00(0,0002*) 0,00(0,0002*)	141,00 126,00; 168,00 45,50(0,734) 0,00(0,0002*)
Билирубин (мкмоль/л): общий,	4,11 3,91; 4,26	5,07 4,58; 5,17 3,00(0,0004*) -	4,37 4,03; 4,62 23,00(0,041*) 14,00(0,0065*)	4,15 3,91; 4,25 48,50(0,909) 2,50(0,0004*)
конъюгированный,	0,68 0,60; 0,72	1,88 1,62; 1,97 0,00(0,0002*) -	1,56 1,35; 1,64 0,00(0,0002*) 24,50(0,054)	0,94 0,84; 0,99 6,00(0,0009) 1,00(0,0002*)
неконъюгированный.	3,43 3,27; 3,54	3,19 3,17; 3,41 27,50(0,09) -	2,81 2,56; 2,95 5,00(0,0006*) 7,00(0,001*)	3,21 2,99; 3,36 25,50(0,064) 47,00(0,820)
Холестерол (ммоль/л)	1,40 1,35; 1,48	2,39 2,29; 2,50 0,00(0,0002*) -	1,98 1,89; 2,15 0,00(0,0002*) 16,00(0,010)	1,88 1,74; 2,29 0,00(0,0002*) 12,50(0,0045*)

Проведенный сравнительный анализ результатов гистохимических (печень) и биохимических (плазма) исследований свидетельствовал о том, что парацетамол в выбранной дозе, пути и длительности введения оказывал гепатотоксическое действие, судя по ингибированию процессов метаболизма в гепатоцитах и биохимическим маркерным показателям гепатотоксичности в плазме. Комбинация таурина с цинка диаспартатом обладает гепатозащитным действием, проявившемся в активизации сниженных процессов метаболизма в гепатоцитах и синхронном улучшении показателей гепатотоксичности в плазме. Сравнительный анализ двух комбинаций веществ («Тауцин-20» и «Тауцин-50») свидетельствует о большем вкладе таурина в развитии лечебного эффекта. Хорошо известна способность таурина обезвреживать гепатотоксичные желчные кислоты с образованием нетоксичных таурохолатов, а также «глутатионсберегающее» действие, обусловленное антиоксидантными свойствами. Кроме того, аминокислота выполняет регуляторную роль в процессах дифференциации и роста гепатоцитов [6, 7, 11]. Гепатозащитное действие цинка, по-видимому, обусловлено его кофакторной ролью в составе ферментов антиоксидантной (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза) и других систем. При этом следует учитывать тот факт, что потребность в микроэлементе значительно возрастает при повреждениях органов, как следствие его повышенного «расходования» в процессах восстановления утраченных клеточных структур [5, 12].

## Выводы

1. Парацетамол, введённый 5-кратно внутривенно в слизи крахмала (2,50 г/кг через сутки) оказывал гепатотоксическое действие у крыс, проявившееся снижением активности ключевых ферментов метаболизма, а также нарушением функции печени.
2. Комбинация таурина с цинка дигидратом – «Таурин-50» и, в меньшей степени, «Таурин-20» в (общей дозе 0,50 г/кг/сут) – оказывала гепатозащитное действие, проявившееся в повышении активности СДГ, ЛДГ, НАДН-ДГ и КФ; снижении в плазме активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, а также содержания общего билирубина, его конъюгированной формы и холестерина.

## Литература

1. Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 96 с.
2. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. – М.: Иностранная литература, 1962. – 962 с.
3. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
4. James L.P., Letzig L., Simpson P.M. et al. Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure // Drug Metabolism and Disposition. – 2009. – V.37, N8. – P. 1779-1784.
5. Formigari A., Irato P., Santon A. Zinc, antioxidant systems and metallothionein in metal mediated-apoptosis: biochemical and cytochemical aspects // Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology. – 2007. – N146. – P. 443-459.
6. Harada H. Oral taurine supplementation prevents the development of ethanol-induced hypertension in rats // Hypertension Research. – 2000. – N23. – P. 277-284.
7. Manovitskaia A.V. Clinical effects of application of taurines in patients with metabolic syndrome // Voprosy pitaniia. – 2011. – V.80, N3. – P. 57-61.
8. Razvodovsky Y.E., Doroshenko E.M., Naumov A.V. Taurine and zinc can prevent ethanol induced hyperhomocysteinemia // Journal of Nutrition. – 2007. – V.42, N1. – P. 158-159.
9. Savas S. Effect of six weeks aerobic training upon blood trace metals levels // Neuroendocrinology letters. – 2006. – V.27. – P. 822-827.
10. Timbrell J.A. The in vivo and in vitro protective properties of taurine // General Pharmacology: The Vascular System. – 1995. – V.26, N3. – P. 453-462.
11. Wellinghausen N. Immunobiology of gestational zinc deficiency // British Journal of Nutrition. – 2001. – V.85. – P. 81-86.

## Информация об авторах

*Радковец Анастасия Юрьевна* – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии им. проф. М.В. Кораблева Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: anfstas@inbox.ru

*Бартош Алексей Николаевич* – старший преподаватель кафедры фармакологии им. проф. М.В. Кораблева Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: 68839119@mail.ru

*Кротков Кирилл Олегович* – студент Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: pharma@grsmu.by

*Бушма Михаил Иванович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии им. проф. М.В. Кораблева Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: pharma@grsmu.by

УДК 612.821.44:616-001:616.8

## УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ – ФАКТОР РИСКА ТРАВМАТИЗМА И ДЛИТЕЛЬНОГО НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

© Переверзев В.А.<sup>1</sup>, Переверзева Е.В.<sup>1</sup>, Вэлком М.О.<sup>2</sup>, Разводовский Ю.Е.<sup>3</sup>, Сикорский А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83

<sup>2</sup>Католический университет Мадонна, Еле, Нигерия

<sup>3</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

*Резюме:* целью работы явилось сравнение показателей состояния когнитивных функций (на примерах памяти, внимания и академической успеваемости (АУ)) и распространённости травматизма у трезвенников и трезвых (3 и более сут.) молодых людей разного пола и проанализировать связь между показателями этих функций с объёмом признаваемого количества употреблённого алкоголя.

По результатам теста «AUDIT» у 1764 студентов (1188 девушек и 576 юношей) установлены достоверные гендерные различия в употреблении алкоголя учащейся молодёжью. Распространённость употребления алкогольных напитков была на 6,1% ( $\chi^2=12,470$ ,  $P<0,001$ ) выше среди девушек (88,7%) по сравнению со студентами (82,6 %). Средние баллы теста «AUDIT», удельный вес много употребляющих алкоголь молодых людей, разовая и месячная признаваемые дозы потребления этанола достоверно выше среди юношей по сравнению с девушками. Употребление алкоголя в любых (малых/умеренных и больших) количествах приводит к достоверному нарастанию удельного веса травмированных лиц среди молодёжи и студентов с жалобами на нарушение у них функции памяти. У употребляющих алкогольные напитки девушек установлено более выраженное снижение показателей АУ и более высокие показатели ООР травматизма и нарушений памяти по сравнению с аналогичными показателями юношей, употребляющих алкоголь, что свидетельствует о большей токсичности этанола для женского организма. Установлено, что число ошибок, совершаемых трезвыми (от 3 до 21 сут.) респондентами в тесте «КП» было в 3 раза больше по сравнению с трезвенниками. Ранговый корреляционный анализ показал достоверную слабую положительную связь между объёмом признаваемого потребления алкоголя и числом ошибок ( $\rho=0,274$ ,  $P<0,001$ ). Выявленные факты свидетельствуют о длительном нарушении функции внимания у трезвых людей – не менее 72 ч. после приёма алкоголя.

*Ключевые слова:* трезвенник, употребление алкоголя, фактор риска, девушка, юноша, травматизм, когнитивные функции

## ALCOHOL CONSUMPTION AS A RISK FACTOR FOR TRAUMATISM AND LONG-TERM IMPAIRMENT OF COGNITIVE FUNCTIONS: GENDER PECULIARITIES

Pereverzev V.A.<sup>1</sup>, Pereverzeva E.V.<sup>1</sup>, Welcome M.O.<sup>2</sup>, Razvodovsky Y.E.<sup>3</sup>, Sikorsky A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Av., 83

<sup>2</sup>Madonna University, Elele, Nigeria

<sup>3</sup>Grodno State Medical University, Republic of Belarus, 230009, Grodno, Gorky St., 80

*Summary:* the aim of the study was to compare the performance of cognitive functions (memory, attention and academic performance (AP)) and the prevalence of alcohol related injuries in non-drinkers and sober (from the third and more days of abstinence) young people of different sexes, and to analyze the relationship between indicators of these functions with the volume of recognized amounts of alcohol consumption.

The "AUDIT" test profiles of 1764 students (1188 girls and 576 boys) revealed significant gender differences in alcohol consumption by the youths. The prevalence of alcohol consumption was 6.1% ( $\chi^2=12.470$ ,  $P<0.001$ ) higher among females (88.7%) compared to male students (82.6%). Average scores of the "AUDIT" showed that the proportion of young people who consumed alcohol, reported recognized single and monthly dose of ethanol consumption significantly higher among boys compared with girls. Alcohol consumption in any (small/moderate and heavy) quantity leads to a significant increase of the proportion of injured persons among the youth and students with complaints of memory function impairment. The number of alcohol users among the girls had a more pronounced decline in the AP, and higher rates of injury and relative risk of memory disorders compared with the boys who consume alcohol. This indicates a greater toxicity of ethanol to the female body. It was found that the number of

errors committed by the sober (from 3 to 21 days of abstinence) respondents in the test "CP" was 3 times higher compared with the total abstainers. The rank correlation analysis showed a significant weak positive relationship between the volume of alcohol consumption and number of errors ( $p=0.274$ ,  $P<0.001$ ). These findings indicate long-term impairment of the function of attention in sober people who abstained from alcohol for at least 72 hours.

*Key words:* sober, alcohol consumption, risk factor, girls, boys, traumatism, cognitive functions

## Введение

Последствия употребления алкогольных напитков являются глобальной мировой проблемой [2, 12, 13, 21, 22] из-за вреда, наносимого этанолом физическому и психическому здоровью индивидуумов, а также обществу (людям, окружающим потребителей алкоголя) и природе. Наиболее драматично для жизни потребителя алкоголя и окружающих его людей проявляется это тяжёлыми последствиями дорожно-транспортных [3, 13, 19, 21] и/или производственных [10, 12, 22] происшествий для всех его участников: нередко с их гибелью на месте аварии или смертью в больничных учреждениях при множественных травмах, несовместимых с жизнью.

В мирное время травмы являются третьей по значимости причинной смертности населения и основной её причиной у людей в возрасте от 1 до 40 лет [13], что позволяет ВОЗ говорить об эпидемическом характере распространённости травматизма. Ежегодно в Республике Беларусь травмируется около 80 000 жителей [13]. По данным М.Р. Mundt et al. (2009), число случаев травматизма, связанных с потреблением алкоголя, может достигать 10-19 % и более [21]. По данным травматологического отделения Могилёвской областной больницы от 15 до 20 % пострадавших с острой травмой были в состоянии алкогольного опьянения [3, 13]. Травматизм при ДТП имеет особое значение из-за его существенного социального и экономического ущерба всему обществу. По данным ВОЗ в ДТП ежегодно погибает около 1,2 млн. человек, а получают травмы или становятся инвалидами от 20 до 50 млн. [13]. В Республике Беларусь по данным Министерства Здравоохранения коэффициент смертности при ДТП составляет 14,75 на 100 000 населения [13]. Причем по данным Могилёвского областного наркологического диспансера из общего числа погибших и раненных в ДТП около трети пострадали по вине водителей, находящихся за рулём в нетрезвом состоянии [3].

Связанный с употреблением алкоголя травматизм существенно зависит от возраста потребителей и от количества употребленного этанола и его содержания в организме (крови). Риск попасть в ДТП у пьяного водителя 18-20 лет в 3 раза выше, чем у такого же 25-27 летнего водителя, и в 9-10 раз выше по сравнению с людьми старше 30 лет [18- 21]. Употребление уже 1 порции алкоголя (8-10 г в пересчете на абсолютный этанол) или его содержание в крови респондентов в концентрации 0,03 ‰ (промилле) с учётом возраста повышает риск ДТП в 2,9-15,0 раз; 0,05 ‰ – в 5,8-30,3 раза; 0,08 ‰ – в 16,5-86,6 раза; 0,16 ‰ – более чем в 100 раз [19]. Риск ДТП достоверно нарастает даже при концентрации этанола в крови равной 0,01‰ [18]. И в тоже время до сих пор в современных (2015 года) научных публикациях указывается, что «...концентрация этилового спирта в крови менее 0,3‰ (когда риск ДТП повышается более чем в 100 раз [19]) рассматривается как отсутствие влияния алкоголя» [9]. Установлено [2, 12, 17, 19, 22], что проявления связанных с алкоголем проблем (включая травматизм) зависят не только от возрастных, но и ряда других особенностей: гендерных, этнокультурных, паттерна употребления алкоголя. В связи с этим представляло интерес оценить риск получения травм молодыми людьми разного пола с различным уровнем потребления алкоголя.

Известно, что основными причинами связанных с потреблением алкоголя ДТП, производственного травматизма и гибели людей являются нарушение поведенческих реакций и когнитивных процессов с увеличением числа ошибочных действий; удлинение времени реакций и нарушение способности адекватно оценивать риск во время движения машины или механизма; низкий самоконтроль [20].

Установленным фактом является ухудшение показателей состояния когнитивных функций (памяти, внимания, детекции ошибочных действий и др.) человека в условиях острой [24] и хронической [26] алкогольной интоксикации. Показаны вредные последствия употребления алкоголя у трезвого взрослого здорового человека, сохраняющиеся через 24-48 ч. после его приема [3, 13], а у больных с заболеваниями печени – через 21 день трезвого состояния [23]. Однако в литературе недостаточно освещены особенности когнитивных функций у трезвого человека после приема алкоголя через 48 ч. и более [12], в то время как длительность нарушения высших интегративных функций мозга после приёма этанола может определять скорость и точность реагирования водителя, пешехода, оператора и другого работника и лежать в основе травматизма – производственного, бытового или при ДТП.

Цель работы – сравнить показатели состояния когнитивных функций (на примерах памяти, внимания и академической успеваемости) и распространённости травматизма у трезвенников и трезвых (3 и более сут.) молодых людей разного пола и проанализировать связь между показателями этих функций с объёмом признаваемого количества употреблённого алкоголя.

## Методика

Исследование проведено с участием 1858 студентов (1252 девушек и 606 юношей) для определения удельного веса трезвенников и респондентов, употребляющих алкогольные напитки (в том числе с учётом объёма употребления этанола: мало/умеренно употребляющих и учащихся из группы риска злоупотребления алкоголем), распространённости травматизма среди них, а также состояния у них когнитивных функций – памяти и академической успеваемости. Исследование проводилось на добровольцах путём их анонимного анкетирования. Все молодые люди, согласившиеся принять участие в исследовании, заполняли следующие анкеты: «Общая» (со встроенной шкалой «Искренность»), «MAST», «CAGE» и «AUDIT». Все заполненные анкеты шифровались.

В анкете «Общая» содержалось 53 вопроса для выявления общих сведений об испытуемом: пол; возраст; физическая активность; распорядок дня; пищевой режим; длительность и часы сна; соблюдение режима труда и отдыха с личной оценкой своей работоспособности и памяти; наличие вредных привычек (курение, прием алкоголя, включая последнюю дату их использования, что позволяло рассчитать длительность периода трезвого состояния); количество травм (в том числе за последний год), потребовавших первой или специализированной медицинской помощи; вероисповедание. В анкете отсутствовали графы «Фамилия, имя, отчество», «Номер академической группы», так как опрос был анонимным. Встроенный в анкету «Общая» тест «Искренность» содержал 10 вопросов «шкалы лжи» из методики «Уровень невротизации-психопатизации» [4, 7, 12]. Ответы на эти вопросы позволяли оценить искренность респондентов, что необходимо для суждения о степени доверия ответам испытуемых и по другим тестам и соответствует современным требованиям проведения психометрической диагностики [4, 7, 12]. Результаты анкетирования учитывались только в том случае, если число правдивых ответов составляло 6 и более из 10 вопросов, т.е. 60-100%. Анкеты респондентов (94 человек – 64 девушек и 30 юношей), набравших в тесте «Искренность» 5 и менее баллов ( $\leq 50\%$ ), не интерпретировались и были исключены из обработки.

Для выявления распространённости и начальных признаков алкогольных проблем были использованы тесты «MAST», «CAGE» и «AUDIT», предложенные ВОЗ и рекомендованные для использования в наркологической и общемедицинской практике в Беларуси, России и в других странах [1, 2, 8, 9, 14]. Тест «AUDIT» согласуется с клиническими критериями (DSM-IV и МКБ-10) алкогольной зависимости и злоупотребления алкоголем с вредными последствиями и широко используется для их диагностики [1, 2, 14]. Инструмент представляет собой структурированное интервью, состоящее из 10 вопросов. Тест «AUDIT» дает более точный результат по сравнению с «CAGE» и «MAST» [12, 14], в связи с чем, в статье приводятся результаты именно этого теста.

Критерии оценки количества признаваемого потребления алкоголя (ППА). По тесту «AUDIT» вопросы 1-3 характеризуют частоту и дозу выпитого алкоголя, вопросы 2-3 – злоупотребление алкоголем. Средняя разовая признаваемая доза принятого этанола рассчитывалась на основе признаваемого (заявленного в ответе на вопрос 2 по шкале теста «AUDIT») количества алкоголя. Признаваемая месячная доза употребления этанола рассчитывалась исходя из признаваемой частоты (в ответе на вопрос 1 по «AUDIT») и разового количества (в ответе на вопрос 2 по «AUDIT») алкоголя.

Вопросы 4-6 теста «AUDIT» позволяют выявить алкогольную зависимость. Вопросы 7-10 выявляют вред, появившийся у человека в результате потребления алкоголя. Нарушения памяти и их частота определялись по ответам на 8-й вопрос теста «AUDIT» и сопоставлялись с ответами на соответствующий вопрос из анкеты «Общая». Связанный с алкоголем травматизм определялся по ответу на 9-й вопрос в тесте «AUDIT» и сравнивался со сведениями из соответствующего вопроса анкеты «Общая».

Статистический анализ данных по распространённости употребления алкоголя и его вредным последствиям (ухудшение памяти, травматизм) был проведен по 1764 анкетам (1858 анкет (респондентов, согласившихся на анкетирование) – 94 анкеты (студентов, набравших по тесту «Искренность» 50% и менее) = 1764 анкеты).

Из 1858 студентов, заполнивших анкеты «Общая», «AUDIT», «MAST» и «CAGE», 284 молодых респондентов согласились принять участие в дополнительном исследовании для определения у них функционального состояния и психологического статуса, а также оценки когнитивных

функций (памяти, внимания и научения). 19 студентов (из 284 человек, принявших участие в дополнительном исследовании) по тесту искренности не набрали соответствующий балл, и их анкеты были исключены из обработки. Для статистического анализа данных дополнительного исследования были включены анкеты 265 студентов-добровольцев, которые набрали по тесту искренности  $\geq 60\%$ .

Для определения функционального состояния и психологического статуса испытуемых были использованы анкеты тестов: «САН» («Самочувствие, Активность, Настроение»), «НПА» («Нервно-Психическая Адаптация») и «ШРТЛТ» («Шкала Реактивной Тревоги и Личностной Тревожности»). О состоянии когнитивных функций (памяти и научения) судили по результатам АУ студентов, заполнивших анкету «АУ» («Академическая Успеваемость»). В анкете «АУ» каждый испытуемый должен был выставить со своей зачётной книжки оценки по всем сданным им за время обучения в УО «БГМУ» (на день тестирования) экзаменам и дифференцированным зачётам (включая пересдачи). Названия экзаменов при этом не указывались, а кодировались порядковым номером его сдачи в соответствующую сессию. На основе полученных данных рассчитывались два главных объективных показателя учебной деятельности студентов, а именно: 1-й показатель – средний балл экзаменационных оценок (СБЭО); 2-й показатель – успешность, эффективность сдачи экзаменов (ЭСЭ) с 1-го раза. На основании полученных результатов рассчитывали оценочный относительный риск снижения СБЭО и ЭСЭ с 1-го раза у студентов (девушек и юношей), употребляющих алкоголь в разных количествах, по сравнению с респондентами трезвенниками. Определялась также вероятность (риск) попадания респондентов, употребляющих алкоголь, в группу неуспевающих студентов. Из 284 студентов, согласившихся на участие в дополнительном исследовании, 172 молодых респондента приняли участие в определении у них состояния функции активного внимания с помощью психофизиологического теста «КП» с буквенной таблицей Анфимова. Из 172 респондентов 12 студентов по тесту искренности не набрали соответствующий балл, и их анкеты были исключены из обработки. Для статистического анализа данных теста «КП» были включены ответы 160 студентов-добровольцев, которые набрали по тесту искренности  $\geq 60\%$ .

Статистическая обработка данных проводилась с помощью Excell 2007, и стандартного статистического пакета SPSS (Statistical Package for the Social Science) 16.0 версии для Windows. Сравнение показателей между группами выполнено с помощью t-статистики (параметрической) и U критерия Вилкоксона-Манни-Уитни или критерия согласия  $\chi^2$  Пирсона (непараметрические методы). Корреляционный анализ выполнен с помощью Пирсоновского корреляционного коэффициента (параметрической) и рангового корреляционного коэффициента Спирмана (непараметрического). Достоверными считались результаты при уровне значимости  $P < 0,05$  [5].

## Результаты исследования и их обсуждение

Употребление алкоголя учащимися (школьниками и студентами) является острой проблемой во многих странах мира [12, 16-21, 25, 26]. Результаты наших исследований (табл. 1) подтверждают наличие этой проблемы среди белорусских студентов. Распространённость употребления алкоголя студентами-медиками в Минске приближается к 90%, а в Гродно (по данным на 2011 г.) пробовали алкогольные напитки в течение последнего года около 93% учащихся медицинского университета [11]. Причём среди девушек удельный вес студентов, не употребляющих алкогольные напитки, на 6,1% меньше ( $\chi^2=12,470$ ;  $P < 0,001$ ), чем среди юношей. Полученные результаты подтверждают скрининговые исследования, проведенные в последние два десятилетия и показавшие негативную тенденцию выравнивания распространённости потребления алкоголя между девушками и юношами [2, 12, 16, 19, 26] и даже преобладания удельного веса молодых мужчин-трезвенников 16-24 лет (7%) по сравнению с молодыми женщинами-трезвенницами (2,2%) того же возраста [16]. Аналогичные результаты отмечаются даже среди школьников [17].

Традиционно среди людей, употребляющих алкоголь, принято выделять две группы [1, 2, 8, 12, 14]: большой группы мало/умеренно потребляющих (без вредных последствий или с минимальными последствиями) и меньшей группы много или злоупотребляющих алкоголем (с выраженными вредными последствиями). В основу такого деления положены объёмы и частота потребления алкогольных напитков и наличие или отсутствие видимых вредных последствий, а в качестве рекомендуемого (и легко подсчитываемого) порогового балла по шкале теста «AUDIT» предложено 8 и более баллов [1, 2, 8, 14]. Как следует из представленных в табл. 1 данных доля зло-(много)-употребляющих алкогольные напитки студентов составляет 17,4%, а удельный вес мало/умеренно употребляющих респондентов почти в 4 раза больше (69,3 %). Причем разовая доза и месячный объём признаваемого потребления алкогольных напитков в пересчёте на абсолютный этанол у многопьющих студентов достоверно выше: в 1,84 и в 5,99 раз соответственно по сравнению с мало/умеренно употребляющими.

Таблица 1. Удельный вес трезвенников и респондентов, употребляющих алкоголь, среди студентов разного пола, признаваемый ими объём потребления этанола и связанные с этим проблемы у девушек и у юношей

Показатели	Группы респондентов (1764): девушки (1188) и юноши (576)					
	Трезвенники		Употребляющие алкоголь			
	девушки	юноши	А. мало/умеренно		Б. много	
девушки			юноши	девушки	юноши	
Число респондентов	234		1223		307	
	134	100	935	288	119	188
Удельный вес (%), M±m	13,3±0,8		69,3±1,1**		17,4±0,9** <sup>□□</sup>	
	11,3±0,9	17,4±0,9 <sup>▼▼</sup>	78,7±1,2**	50,0±0,9* <sup>▼▼</sup>	10,0±0,9 <sup>□</sup>	32,6±2,0* <sup>□▼</sup>
AUDIT (min-max; M±m)	0		1 – 7; 3,0 ± 0,1**		8 – 22; 12,9±0,3** <sup>□□</sup>	
	0	0	2,4±0,1**	4,9±0,2** <sup>▼▼</sup>	10,8±0,5* <sup>□</sup>	14,3±1,2** <sup>□□▼</sup>
Потребление этанола, мл/раз (M±m)	0		27,4±1,5 **		50,5±3,6** <sup>□□</sup>	
	0	0	24,4±1,1**	32,1±2,1* <sup>▼</sup>	42,6±2,5* <sup>□</sup>	55,6±4,0** <sup>□□▼</sup>
Потребление этанола, мл/месяц (M±m)	0		38,3±2,4 **		229,4±6,2** <sup>□□</sup>	
	0	0	34,2±2,3**	52,4±6,8** <sup>▼</sup>	172±3* <sup>□□</sup>	266±9,8** <sup>□□▼</sup>
Травмы: число травмированных	3		45		170	
	1	2	26	19	53	117
удельный вес, % травмированных	1,28±0,73		3,68±0,54 *		55,40±2,84 ** <sup>□□</sup>	
	0,8±0,8	2,0±1,4	2,8±0,5*	6,6±1,5* <sup>▼</sup>	44,5±4,6* <sup>□</sup>	62,2±3,5* <sup>□▼</sup>
ООР Травмирования	1		2,9 *		43,3 ** <sup>□□</sup>	
	1	1	3,50*	3,30*	55,6** <sup>□□</sup>	31,1** <sup>□□▼</sup>
Число лиц с нарушениями памяти	5		77		182	
	2	3	51	26	67	115
удельный вес, % лиц с нарушениями памяти	2,14±0,95		6,30±0,69 *		59,30±2,80 ** <sup>□□</sup>	
	1,5±1,1	3,0±1,7	5,5±0,7*	9,0±1,7* <sup>▼</sup>	56,3±4,6* <sup>□</sup>	61,2±3,6** <sup>□□</sup>
ООР нарушений памяти	1		2,9 *		27,7 ** <sup>□□</sup>	
	1	1	3,67*	3,00*	37,5** <sup>□□</sup>	20,4** <sup>□□</sup>

Примечания: ООР – оценочный относительный риск. \*(P<0,05), \*\*\*(P<0,001) – достоверность различий показателей в сравнении с таковыми для трезвенников; ▼(P<0,05), ▼▼(P<0,001) – достоверность различий показателей у юношей в сравнении с таковыми у девушек; □(P<0,01), □□(P<0,001) – достоверность различий показателей респондентов, много употребляющих алкоголь в сравнении с таковыми для студентов, мало/умеренно употребляющих алкоголь

В белорусской популяции молодёжи сохраняются гендерные особенности распространенности алкогольных проблем. Из общего числа респондентов 307 (119 девушек и 188 юношей) попали в проблемную группу (табл. 2). Удельный вес проблемных юношей был достоверно в 3,26 раза больше ( $\chi^2=650,580$ ; P<0,001) по сравнению с таковым у девушек. Сохраняются гендерные различия и в признаваемых количествах потребления этанола, которые достоверно больше у юношей, чем у девушек (табл. 1) в обеих подгруппах. Так, рассчитанное разовое и месячное среднее признаваемое потребление этанола юношами из подгруппы мало/умеренно употребляющих алкогольные напитки было в 1,33 и 1,53 раза соответственно больше, чем у девушек в аналогичной подгруппе (табл. 1). У много употребляющих алкогольные напитки юношей эти показатели были соответственно в 1,31 и 1,55 раза больше, чем у много пьющих девушек.

Полученные данные подтверждают критерии выделения групп риска по тесту «AUDIT» (8 и более баллов) среди лиц, употребляющих алкоголь, не только по его количеству, но и по вредным последствиям его употребления. Так, каждый 2-й студент из подгруппы много употребляющих алкогольные напитки был травмирован, а в группе мало/умеренно употребляющих этот показатель – удельный вес травмированных – был в 15 раз меньше (табл. 1). Удельный вес травмированных студентов достоверно нарастал пропорционально увеличению потребления ими алкоголя (разовой и месячной дозы) в пересчёте на абсолютный этанол. Соответственно ООР травмирования достоверно возрастал у студентов, употребляющих алкогольные напитки, и составил в группе мало/умеренно употребляющих алкоголь респондентов 2,9, а у много употребляющих – 43,3. Причём у девушек, употребляющих алкогольные напитки, этот показатель (ООР получения травм) был выше, чем у юношей, что указывает на большую токсичность этанола для женского организма. Таким образом, употребление алкоголя в любых (и малых) и больших количествах приводит к достоверному нарастанию удельного веса травмированных лиц среди молодёжи и увеличению рисков получить травму в 3,5-55,6 раза среди девушек и в 3,3-31,1 раза среди юношей.

Анализ результатов субъективной оценки трезвенниками и студентами, употребляющими алкоголь в разных количествах, состояния у них когнитивной функции памяти показал аналогичную травматизму картину. Так, более половины (59,30%) студентов из подгруппы много употребляющих алкогольные напитки отметили у себя нарушения (снижение) памяти, а в группе мало/умеренно употребляющих этот

показатель – удельный вес лиц с нарушениями памяти – был в 9,4 раза меньше, а именно 6,30% (табл. 1). Удельный вес студентов, отметивших у себя нарушения памяти, достоверно нарастал пропорционально увеличению потребления ими алкоголя (разовой и месячной дозы) в пересчёте на абсолютный этанол (табл. 2). Соответственно ООР нарушения памяти достоверно возрастал у студентов, употребляющих алкогольные напитки, и составил в группе мало/умеренно употребляющих алкоголь респондентов 2,9, а у много употребляющих – 27,7. Причём у девушек, употребляющих алкогольные напитки, этот показатель (ООР нарушения памяти) был выше, чем у юношей, что указывает на большую токсичность этанола для нервной системы женского организма. Таким образом, употребление алкоголя в любых (и малых, и больших) количествах приводит к достоверному нарастанию удельного веса лиц с жалобами на нарушения памяти среди молодёжи и увеличению рисков нарушить эту когнитивную функцию в 3,7-37,5 раза у девушек и в 3,0-20,4 раза у юношей (табл. 1).

Аналогичные результаты, полученные в многочисленных ранее проведенных исследованиях, позволили рассматривать малое или умеренное употребление алкоголя как относительно безопасное [1-3, 7-9, 14, 19, 20]. Эти факты послужили основанием для включения мало/умеренно употребляющих алкогольные напитки людей, набирающих по шкале «AUDIT» менее 8 баллов, в группы контроля [8], а также позволили рассматривать «концентрации этилового спирта в крови менее 0,3 промилле как отсутствие влияния алкоголя» [9]. Однако, с таким подходом не согласуются данные M.D. Keall и соавторов (2004) и других исследователей [18, 19], показавших существенно повышенный риск ДТП в 2,9-100 раз у лиц с уровнем этанола в крови 0,03-0,16 промилле, то есть в концентрациях в 10,0-2,0 раза ниже чем 0,3 промилле. Представленные в таблице 2 данные также свидетельствуют о повышенном в 2,9 раза риске получения травм и нарушения функции памяти у людей мало/умеренно употребляющих алкогольные напитки и набравших по шкале «AUDIT» менее 8 баллов (3,0±0,1 балла: девушки – 2,4 балла, юноши – 4,9 балла). Эти факты также подчёркивают необходимость снижения балла «беспроблемного уровня» потребления алкоголя, определяемого тестом «AUDIT», особенно, в уязвимых группах населения: подростков, молодых людей и женщин.

Учитывая выявленные повышенные риски увеличения числа случаев получения травм и нарушения когнитивных функций под влиянием мало/умеренного потребления алкогольных напитков у молодежи представляло интерес оценить такой важный комплексный показатель состояния высших интегративных функций мозга (памяти, мышления, внимания, научения) как АУ – СБЭО и ЭСЭ – студентов разного пола, употребляющих и не употребляющих алкоголь.

Анализ показателей АУ (табл. 2) студентов позволил установить следующее. Во-первых, СБЭО всех выпивающих студентов (включая умеренно/мало пьющих респондентов) был достоверно ниже аналогичных показателей трезвенников. Так, СБЭО у много употребляющих алкоголь девушек был достоверно на 1,7 балла (на 20,7%) ниже, чем у трезвенниц; у проблемных юношей он был на 1,2 балла (или на 16,0%) ниже, чем у студентов-трезвенников (табл. 2). Для мало/умеренно употребляющих алкоголь студентов это снижение СБЭО составило 13,4 % (или 1,1 балла) для девушек и 10,7 % (0,8 балла) для юношей.

Таблица 2. Состояние когнитивных функций (на примере академической успеваемости) у трезвых респондентов разного пола и их связь с объёмом потребления этанола

Показатели	Группы респондентов (265): девушки (158) и юноши (107)					
	Трезвенники		Употребляющие алкоголь			
	девушки	юноши	А. мало/умеренно		Б. много	
девушки			юноши	девушки	юноши	
AUDIT (min-max)	0		1-7		8-22	
Число Респондентов	49		171		45	
	16	33	127	44	15	30
Средний балл	8,2±0,2	7,5±0,2 <sup>▼</sup>	7,1±0,1**	6,7±0,1** <sup>▼</sup>	6,5±0,2** <sup>▣</sup>	6,3±0,1** <sup>▣</sup>
Пересдач на 1 студ.	0,19±0,14	0,76±0,20 <sup>▼</sup>	1,28±0,23**	2,36±0,50**	2,40±0,79*	3,83±0,98*
Общее число сессий:	137	223	1078	301	127	221
из них успешных	134 (97,8%)	198 (88,8%) <sup>▼</sup>	915 (84,9%*)	404 (74,5%* <sup>▼</sup> )	91 (71,7%* <sup>▣</sup> )	118 (53,4%* <sup>▣</sup> )
ООРПЭ	1	1	6,91**	2,27**	12,94**	4,16**
ООРПЭ	Д:Ю=1:5,12 <sup>▼</sup> $\chi^2=9,638$		Д:Ю=1:2,00 <sup>▼</sup> $\chi^2=64,586$		Д:Ю=1:1,64 <sup>▼</sup> $\chi^2=11,210$	

Примечания: ООРПЭ – оценочный относительный риск пересдачи экзаменов. \*(P<0,05), \*\*\*(P<0,005) – достоверность различий показателей в сравнении с таковыми для трезвенников; <sup>▼</sup>(P<0,05), <sup>▼▼</sup>(P<0,001) – достоверность различий показателей у юношей в сравнении с таковыми у девушек; <sup>▣</sup>(P<0,01), <sup>▣▣</sup>(P<0,001) – достоверность различий показателей респондентов, много употребляющих алкоголь в сравнении с таковыми для студентов, мало/умеренно употребляющих алкоголь

Установленные факты свидетельствуют о время-, доза-зависимом негативном действии этанола на когнитивные функции молодого человека. Это подтверждает существующие представления [12, 16, 17, 25] о том, что употребление алкоголя существенно нарушает когнитивные функции и является препятствием к успешной учёбе. В исследовании Singleton R.A. Jr. (2007) показано наличие слабой ( $r=-0,26$ ), но достоверной обратной корреляционной зависимости между уровнем употребления алкоголя и СБЭО студентов [25]. Аналогичные результаты получены и нами. Формула линейной регрессионной зависимости СБЭО от разовой дозы потребляемого алкоголя (рассчитанная по результатам сдачи экзаменов всеми студентами, употребляющими алкогольные напитки) имеет следующий вид:  $СБЭО=7,079+(-0,007) \times A$ , в которой  $A$  – признаваемая разовая доза абсолютного этанола (мл) в алкогольном напитке;  $P=0,019$  для коэффициента регрессии ( $-0,007$ );  $P<0,001$  для числа  $7,079$ . Таким образом, проведенный регрессионный анализ показывает негативное влияние алкоголя на АУ студентов и позволяет объективно прогнозировать величину снижения СБЭО у учащихся, начавших употребление алкогольных напитков с учетом их объема и крепости.

У девушек эта отрицательная достоверная зависимость СБЭО от ППА ещё более выражена и имеет следующий вид:  $СБЭО=7,615+(-0,016) \times A$ ; где  $A$  – признаваемая разовая доза абсолютного этанола (мл) в алкогольном напитке;  $P=0,001$  для коэффициента регрессии ( $-0,016$ );  $P<0,001$  для числа  $7,615$ . Таким образом, найденный коэффициент регрессии у девушек обнаруживает более негативное влияние алкоголя на их АУ и показывает большую опасность употребления ими алкогольных напитков даже в меньших дозах по сравнению с юношами.

Из приведенных формул и коэффициентов регрессии следует, что «беспроблемный уровень» потребления алкоголя учащейся молодежью следует ограничить  $0,5-2,0$  г этанола, сопоставимыми с его эндогенным синтезом в организме и содержащимися в таких слабоалкогольных напитках (по классификации «ВОЗ» [19]), как квас или кефир (50-200 мл).

Во-вторых, установлено наличие выраженных гендерных особенностей (табл. 2) в общем числе успешно сданных сессий (сохраняются между студентками и студентами всех групп и подгрупп); величине СБЭО (имеются у юношей и девушек в группах трезвенников и мало/умеренно выпивающих студентов и исчезают у много употребляющих респондентов разного пола); числе пересдач экзаменов на 1 студента (имеются исключительно у трезвенников и отсутствуют в обеих подгруппах выпивающих студентов). Выявленные факты (отсутствие различий СБЭО в подгруппах много употребляющих алкоголь респондентов разного пола и исчезновение различий в числе пересдач экзаменов в обеих подгруппах выпивающих, мало/умеренно и много, студентов и студенток) однозначно указывают на большую токсичность этанола для женского организма по сравнению с мужским. Очевидность этого факта подчёркивается достоверно меньшим (в  $1,31-1,55$  раза) потреблением алкоголя (признаваемого количества в пересчёте на абсолютный этанол) девушками по сравнению с юношами (табл. 1) и большим риском пересдачи экзаменов мало/умеренно и много употребляющими алкоголь студентками по сравнению с аналогичными показателями выпивающих студентов (табл. 2).

В-третьих, студенты, употребляющие алкоголь (табл. 2), имели в  $14,5$  раз больше пересдач по их общему количеству по сравнению с трезвенниками и в  $3,3$  раза больше на одного выпивающего ( $1,88 \pm 0,19$ ;  $P<0,001$  к трезвенникам). ООР пересдачи экзаменов студентами, употребляющими алкогольные напитки, был достоверно в  $2,86$  раза больше по сравнению с трезвенниками: у многопьющих студентов он был в  $5,16$  раза выше, а у мало/умеренно пьющих респондентов – в  $2,31$  раза. Достоверное возрастание количества пересдач экзаменов и снижение удельного веса успешно пройденных сессий студентами мало/умеренно употребляющими алкоголь (по сравнению с трезвенниками) свидетельствует об отсутствии безопасной дозы алкоголя для молодого человека при употреблении им алкогольных напитков слабых (пиво), средних (вино) или крепких (водка). Полученные данные свидетельствуют о том, что даже малые дозы этанола при его эпизодическом (редком) употреблении вызывают у молодых людей нарушение когнитивных функций, проявляющиеся не только субъективно в виде жалоб на нарушение памяти (табл. 2), но и объективно в виде снижения СБЭО и ЭСЭ (табл. 2). Таким образом, выдвигаемые концепция об относительно безопасных стандартных дозах этанола на одного человека (3 дозы /или 30 г/ для женщины и 4 дозы /или 40 г/ для мужчины) является весьма условной.

Для выяснения психофизиологических факторов ухудшения учебной деятельности респондентов, эпизодически употребляющих алкогольные напитки, было однократно изучено состояние активного внимания у трезвых студентов и студенток (в сравнении с трезвенниками), согласившимися дополнительно выполнить тест «КП» с буквенными таблицами Анфимова. Таких студентов было 160 из 265 молодых людей: 54 юношей и 106 девушек. Значения показателей теста «КП» у них представлены в табл. 3.

Таблица 3. Состояние функции внимания у трезвых респондентов разного пола и её связь с объёмом потребления этанола

Показатели	Группы респондентов (160): девушки (106) и юноши (54)					
	Трезвенники		Употребляющие алкоголь			
	девушки	юноши	А. мало/умеренно		Б. много	
девушки			юноши	девушки	юноши	
Число респондентов	36		105		19	
	14	22	85	20	7	12
AUDIT (min-max)	0		1-7		8-22	
Респонденты со сниженной КВ	8		52		12	
	4	4	45	7	4	8
удельный вес, %	22,2±6,9		49,5±4,9 *		63,2±11,1 *	
Р со сниженной КВ	28,6±12,1	18,2±8,2	52,9±5,4	35,0±10,7	57,1±18,7	66,7±13,6*
ООР попасть в группу со сниженной КВ	1		2,22 *		2,85 *	
	1	1	1,85	1,92	1,98	3,66 *
Число ошибок	4,0±1,1		11,9±1,9 *		12,9±3,1 *	
	4,1±1,1	3,9±1,6	12,4±2,9*	9,8±3,1	15,0±7,1	11,7±2,9*
ООР совершения ошибок	1		2,98 *		3,23 *	
	1	1	3,02*	2,51	3,66	3,00*

Величина коэффициента корреляции по Спирману между ППА и ЧО (мл/месяц – ЧО) = 0,274 (P=0,000)

Примечания: КВ – концентрация внимания; ООР – оценочный относительный риск; ППА – признаваемое потребление алкоголя; ЧО – число ошибок. \*(P<0,05) – достоверность различий показателей в сравнении с таковыми для трезвенников

Установлено, что число ошибок, совершаемых трезвыми (от 3 до 21 сут.) респондентами обеих подгрупп в тесте «КП» (табл. 3) было в 3 раза больше по сравнению с трезвенниками. ООР совершения ошибок трезвыми молодыми людьми, мало/умеренно (2,98 раза) и много (3,23 раза) употребляющими алкоголь, был статистически значимым по сравнению с трезвенниками и не зависел от пола респондентов (табл. 4). Ранговый корреляционный анализ показал достоверную слабую положительную связь между объёмом признаваемого потребления алкоголя и числом ошибок ( $\rho=0,274$ ,  $P<0,001$ ). Выявленные факты свидетельствуют о длительном нарушении функции внимания у трезвых людей – не менее 72 ч. после приёма алкоголя и, возможно, до 3-х нед. трезвого состояния.

Хорошо известно, что концентрация внимания человека при работе зависит от многих факторов: суточного ритма, длительности труда, соблюдения режима труда и отдыха, длительности и полноценности сна, действия психоактивных веществ и других факторов. Как следует из представленных в таблице 4 данных среди трезвенников должная концентрация внимания при проведении теста «КП» была у 28 человек из 36, а у 8 студентов – она была сниженной. Таким образом соотношение трезвенников с должной и сниженной концентрацией внимания составило 28:8, или 3,50:1,00, а удельный вес – 77,8%:22,2% соответственно. У трезвых (в течение 72 ч. – 21 сут.) респондентов, употребляющих алкогольные напитки, это соотношение лиц с должной и сниженной концентрацией внимания было обратным (60:64, или 0,94:1,00), как и их удельный вес (48,4%:51,6%). Соотношение и удельный вес студентов с должной концентрацией внимания среди трезвых респондентов были достоверно ниже, а со сниженной концентрацией внимания достоверно выше, чем среди трезвенников ( $\chi^2=9,738$ ;  $t=3,571$ ). Риск попасть в группу со сниженной концентрацией внимания среди трезвых респондентов более чем в 2 раза превышал таковой у абстинентов и составлял для мало/умеренно употребляющих алкоголь студентов 2,22 раза, для много употребляющих – 2,85 раза (табл. 3). Особенно выражен этот риск (3,66 раза) попасть в группу молодых людей со сниженной концентрацией внимания у юношей, злоупотребляющих алкоголем.

Выявленные факты повышенного риска травматизма и нарушения функции памяти (табл. 1), снижения АУ студентов, употребляющих алкогольные напитки (табл. 2), и повышение числа ошибочных действий, совершаемых ими при выполнении теста «КП» (табл. 3), свидетельствуют о том, что нарушение когнитивных функций у выпивающих респондентов имеет длительный период даже в трезвом состоянии. Известно, что важную роль в ДТП, производственном травматизме, получении бытовых травм употребляющими алкогольные напитки людьми отводят нарушению когнитивных функций у них: сужению внимания (до туннельного /очень узкого/ видения) и возрастанию числа ошибочных действий, замедлению реакций и нарушению способности адекватно оценивать риски при движении машин или механизмов [19, 20]. В связи с этим особый интерес представляют полученные нами данные о большой длительности (от 3-х сут. и, возможно, до 3-х нед.) нарушения (снижения) функции внимания у трезвых людей, употребляющих алкогольные напитки, и достоверно большем риске для них войти в группу людей со сниженной концентрацией внимания по сравнению с трезвенниками (табл. 3).

## Выводы

1. Установлены гендерные различия в распространённости и в объёме употребления алкоголя студентами. Распространённость употребления алкогольных напитков была на 6,1% ( $\chi^2=12,470$ ,  $p<0,001$ ) выше среди девушек (88,7%) по сравнению с юношами (82,6%). Средние баллы теста «AUDIT» (в 2,04 раза), удельный вес много употребляющих алкоголь студентов (в 3,26 раза), разовая (в 1,32 раза) и месячная (в 1,53 раза) признаваемые дозы потребления этанола достоверно выше среди юношей по сравнению с аналогичными показателями девушек.
2. Употребление алкоголя в любых (малых/умеренных и больших) количествах приводит к достоверному нарастанию удельного веса травмированных лиц среди молодёжи (в 3,5-55,6 раза среди девушек и 3,3-31,1 раза среди юношей) и студентов с жалобами на нарушение у них функции памяти (в 3,7-37,5 раза среди девушек и 3,0-20,4 раза среди юношей), а также к ухудшению их АУ (снижению СБЭО и увеличению числа пересдач экзаменов).
3. Достоверно более высокие показатели ООР получения травм (в 2,9 раза), нарушения памяти (в 2,9 раза), увеличения числа ошибок (в 2,98 раза) и вхождения в группу лиц со сниженной концентрацией внимания (в 2,22 раза), снижения СБЭО (на 10,7-16,0%) у мало/умеренно употребляющих алкоголь респондентов свидетельствуют об опасности приёма даже малых количеств этанола.
4. Несмотря на меньшие дозы потребляемого этанола девушками, у них установлено более выраженное снижение показателей АУ и более высокие показатели ООР травматизма и нарушений памяти по сравнению с аналогичными показателями юношей, употребляющих алкоголь, что свидетельствует о большей токсичности этанола для женского организма.
5. Установление большего в 3 раза числа ошибок, совершаемых трезвыми (от 3 до 21 сут.) респондентами в тесте «КП» по сравнению с трезвенниками свидетельствует о длительном нарушении функции внимания у трезвых людей – не менее 72 ч. после приёма алкоголя. Выявленные длительные нарушения функции внимания у трезвых молодых людей, употребляющих алкоголь, могут лежать в основе повышения риска получения ими травм и снижения их АУ.

## Литература

1. Александров А.А. Выявление расстройств, вызванных употреблением алкоголя, в общемедицинской практике // Медицина. – 2007. – №1. – С. 12-15.
2. Алкоголизм: Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. – 856 с.
3. Алкоголь и травматизм. Могилёвский областной наркологический диспансер. Режим доступа: <http://mond.by/travma/>. Дата доступа: 02.11.2016.
4. Власенко В.И. Психофизиология: методологические принципы профессионального психологического отбора: монография; под ред. В.А. Переверзева. – Минск, 2005. – 244 с.
5. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб: Фолиант, 2006. – 432 с.
6. Здравоохранение в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник за 2014 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2015. – 282 с.
7. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. – Л.: Медицина, 1983. – 310 с.
8. Копытов А.В., Куликовский В.Л. Личностная тревожность и тревога у подростков и молодых лиц с алкогольной зависимостью // Медицинский журнал. – 2012. – №1. – С. 52-57.
9. Копытов А.В., Максимчук В.П. Организация выявления в трудовых коллективах лиц, употребляющих наркотические средства и психоактивные вещества и порядок работы с ними // Приложение к журналу «ОТТБ. Охрана труда. Технологии безопасности». – 2015. – №11. – 46 с.
10. Охрана и государственная экспертиза условий труда. Соблюдение законодательства об охране труда. – 14 с. Режим доступа: <http://SAIT-ITOGI-vyp.-RTSp-za-2011-2015.pdf.-14c>. Дата доступа: 02.11.2016.
11. Разводовский Ю.Е., Винницкая А.Г. Распространённость алкогольных проблем среди студентов: результаты социологического опроса // Медицинская панорама. – 2011. – №6. – С. 61-64
12. Состояние когнитивных функций у студентов-медиков Беларуси с различным отношением к алкоголю / под ред. В. А. Переверзева. – Минск: БГМУ, 2013. – 167 с.
13. Цаприлов А.Г. Травматизм // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 2016. – 4 с. Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/ru/static/kultura\\_zdorovia/travmatizm/travma\\_1](http://minzdrav.gov.by/ru/static/kultura_zdorovia/travmatizm/travma_1). Дата доступа: 02.11.2016.

14. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. Guidelines for Use in Primary Care // The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). 2nd Edition. – World Health Organization, 2001. – 40 p.
15. Cheever A., Weiss J. Alcohol use among adolescents // California Journal of Health Promotion. – 2009. – V.7, Iss.1. – P. 86-98.
16. Gill J.S. Reported levels of alcohol consumption and binge drinking within the UK undergraduate student population over the last 25 years // Alcohol and Alcoholism. – 2002. – V.37, N2. – P.109-120.
17. Global status report: alcohol policy / C. Le Gales-Camus; WHO. – Geneva, 2004. – 217 p.
18. Hingson R.W., Zakocs R.S., Heeren T. et al. Effects on alcohol related fatal crashes of a community based initiative to increase substance abuse treatment and reduce alcohol availability // Injury Prevention. – 2005. – N11. – P. 84-90.
19. Keall M. D., Frith W.J., Patterson T.L. The influence of alcohol, age and the number of passengers on the night-time risk of driver injury in New Zealand // Accident Analysis and Prevention. – 2004. – V.36, N1. – P. 49-61.
20. Miller, M. A., Mark J.W., Fillmore T. Gender differences in alcohol impairment of simulated driving performance and driving-related skills // Alcohol and Alcoholism. – 2009. – V. 44, N6. – P. 586-593.
21. Mundt M.P., Mundt M.P., Zakletskaia L.I., Fleming M.F. Extreme college drinking and alcohol-related injury risk // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2009. – V. 33, N9. – P. 1532-1538.
22. Nutt D.J., King L.A., Phillips L.D. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis // Lancet. – 2010. – V.376, Is.9752. – P. 1558-1565.
23. O'Mahony J.F. Cognitive performance and liver function among recently abstinent alcohol abusers // Addictive Behaviors. – 2005. – V.30, N2. – P. 369-373.
24. Ridderinkhof K.R., Nieuwenhuis S., Bashore T.R. Errors are foreshadowed in brain potentials associated with action monitoring in cingulate cortex in humans // Neuroscience Letters. – 2003. – V.348, N1. – P. 1-4.
25. Singleton R.A.Jr. Collegiate alcohol consumption and academic performance // Journal of Studies on Alcohol and Drugs. – 2007. – V.68, N4. – P. 548-555.
26. Zeigler D.W. The neurocognitive effects of alcohol on adolescents and college students // Preventive Medicine. – 2005. – V.40, N1. – P. 23-32

### **Информация об авторах**

*Переверзев Владимир Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

*Переверзева Елена Вячеславовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

*Вэлком Мэнизибэя Осайн* – кандидат медицинских наук, преподаватель 1, кафедра физиологии человека, католический университет «Мадонна», г. Елеле (Нигерия, штат Риверс). E-mail: menimed1@yahoo.com

*Разводовский Юрий Евгеньевич* – ассистент кафедры патологической физиологии Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: razvodovsky@tut.by

*Сикорский Анатолий Викторович* – кандидат медицинских наук, доцент, ректор Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: rektor@bsmu.by

## ОБЗОРЫ

УДК 615.356:575

**ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ВИТАМИНА D НА СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ 25(OH)D (ОБЗОР)**

© Майлян Э.А.

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкая Народная Республика, 283003, Донецк, пр-т Ильича, 16*

*Резюме:* основными факторами, оказывающими существенное влияние на показатели насыщенности организма человека витамином D, являются интенсивность ультрафиолетового облучения кожных покровов и уровень его потребления с пищевыми продуктами или в виде добавок и лекарственных препаратов. Не меньшее значение имеют и генетические факторы. Вклад генотипа в колебания сывороточных показателей 25(OH)D составляет от 23-43% до 77-80%. В качестве основных генов кандидатов, мутации в которых влияют на концентрации 25(OH)D, определены гены GC (DBP), CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7. Знание генетических факторов, которые влияют на уровни 25(OH)D, может иметь важное практическое значение для выявления лиц, подверженных риску дефицита витамина D, и индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

*Ключевые слова:* ген, полиморфизмы, витамин D

**GENETIC POLYMORPHISMS OF GENES OF VITAMIN D SYSTEM INFLUENCE ON 25(OH)D SERUM LEVEL (REVIEW)**

Maylyan E.A.

*Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk People's Republic, 283003, Donetsk, Ilich Av., 16*

*Summary:* the major factors having significant effect on vitamin D saturation indicators are ultra-violet radiation intensity and level of its consumption with foodstuff or nutritional supplements and medicinal preparations. But genetic factors are also important. The genotype contribution to 25(OH)D serum indicators fluctuations makes from 23-43% to 77-80%. As the main genes that cause influence to the 25(OH)D concentration through the their mutations are GC (DBP), CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7. The knowledge of genetic factors which influence 25(OH)D levels can have important practical value for identification of the persons with vitamin D deficiency risk, and treatment-and-prophylactic actions individualization.

*Key words:* gene, polymorphisms, vitamin D

**Введение**

Витамин D (VD) – это группа биологически активных жирорастворимых соединений, включающая более 50 метаболитов, которые образуются под воздействием ультрафиолетового облучения в тканях животных и растений из стероидов [25]. С точки зрения эволюции VD считается наиболее древним из известных в настоящее время гормонов. Чрезвычайно важное его значение для организма человека обусловлено его многочисленными эффектами на различные органы и ткани посредством регуляции около 2000 генов [22].

VD приобретает биологическую активность гормона только после ряда превращений, происходящих поэтапно в печени и почках [6]. Поступающий с пищей (D<sub>2</sub>), или синтезируемый в коже под воздействием ультрафиолета (D<sub>3</sub>) VD поступает в печень (рис.). Индуцированный ультрафиолетом синтез витамина D<sub>3</sub> в коже из 7-дегидрохолестерина катализируется DHCR7 (НАДФ-зависимая 7-дегидрохолестеринредуктаза). В печени под влиянием фермента 25-гидроксилазы митохондрий (CYP27A1) и микросом (CYP2R1) происходит преобразование VD в прогормональные его формы 25(OH)D<sub>3</sub> (кальцидиол) и 25(OH)D<sub>2</sub> (эргокальцидол). Последние являются основными циркулирующими формами VD, которые через кровоток поступают в почки.

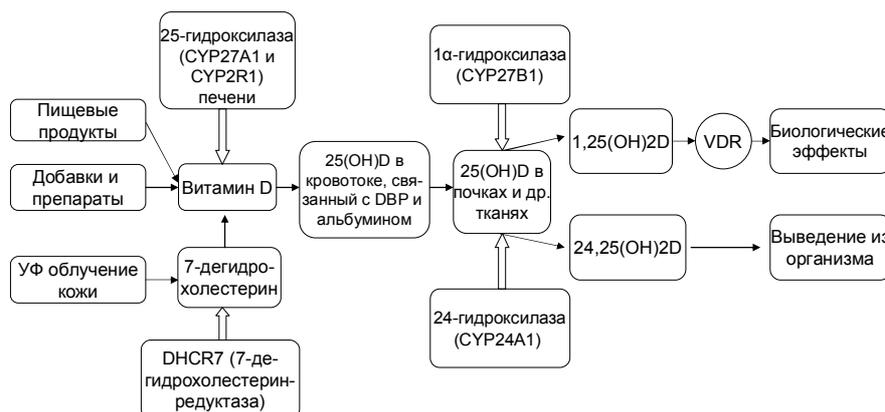


Рис. Краткая схема метаболизма витамина D

Важно отметить, что определение лабораторными методами сывороточного уровня прогормона 25(OH)D является наиболее приемлемым, надежным и клинически значимым для оценки насыщенности VD организма человека [6]. Из всех метаболитов витамина именно 25(OH)D наилучшим образом коррелирует с минеральной плотностью костной ткани, уровнем кальция в сыворотке крови и интенсивностью секреции паратиреоидного гормона. Кроме того, период полураспада 25(OH)D достаточно длительный и составляет около 15 суток, что также делает его предпочтительным для оценки VD-статуса.

В циркуляции всего лишь 0,2-0,6% молекул 25(OH)D находится в свободном состоянии [10], подавляющая же их часть связана с DBP – белком, связывающим витамин D (80-90%), и альбумином (10-20%). В клетках проксимальных отделов канальцев коры почек и некоторых других тканях из поступивших молекул 25(OH)D в результате реакции, катализируемой митохондриальным ферментом 1 $\alpha$ -гидроксилазой (CYP27B1), образуются активные гормональные формы VD – 1,25(OH)<sub>2</sub>D: кальцитриол (1,25-дигидровитамин D<sub>3</sub>) и эргокальцитриол (1,25-дигидровитамин D<sub>2</sub>). Для предотвращения чрезмерного синтеза 1,25(OH)<sub>2</sub>D индуцирует активность 24-гидроксилазы (CYP24A1). 24-гидроксилаза участвует в преобразовании 1,25(OH)<sub>2</sub>D в биологически неактивную кальцитроевую кислоту 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, которая является конечным продуктом метаболизма VD и выделяется с желчью [6].

### Биологическая роль витамина D

Геномные эффекты 1,25(OH)<sub>2</sub>D реализуются через соответствующие рецепторы – ядерные рецепторы витамина D (VDR). Основная функция VD заключается в стимуляции абсорбции кальция и фосфора клетками эпителия тонкого кишечника, которые обладают вышеуказанными рецепторами [6, 12]. Кроме того, к настоящему времени не остается сомнений в том, что VD также непосредственно участвует в метаболизме костной ткани, прямо воздействуя на ее клеточные элементы через присутствующие в хондроцитах, остеобластах, остеоцитах и остеокластах рецепторы VDR [9].

Таким образом, результаты многочисленных исследований, проведенных с момента открытия VD, подчеркивают его ключевую роль в регуляции обмена кальция и фосфора, обеспечении здорового метаболизма костной ткани [2, 6]. К настоящему времени не остается сомнений в том, что дефицит данного витамина является важнейшим фактором патогенеза таких заболеваний костной системы, как рахит и остеопороз. Подтверждением этому являются установленные ассоциации показателей риска развития вышеуказанных заболеваний с наличием мутаций в генах, участвующих в метаболизме VD [1, 3, 14, 30]. В связи с этим VD (1,25(OH)<sub>2</sub>D) справедливо именуется кальцитропным гормоном, а назначение его препаратов широко используется в медицинской практике для профилактики и лечения соответствующей костной патологии.

Наряду с вышеизложенным, необходимо подчеркнуть, что биологическая роль VD не ограничивается только лишь регуляцией костного метаболизма. Научные исследования последних двух десятилетий существенно расширили наши представления о роли VD в организме человека. Первой и важной предпосылкой для суждения о широком внескелетном спектре эффектов витамина явилось то, что VDR были обнаружены практически во всех тканях человека. Экспрессия VDR почти всеми ядродержащими клетками свидетельствует о важной роли VD в различных физиологических процессах. Кроме того, было установлено, что фермент 1 $\alpha$ -гидроксилаза, который обеспечивает синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D, присутствует не только в почечных канальцах, кишечнике, костной и хрящевой тканях, но также в клетках кожи, нервной системы,

плаценты, яичек, селезенки, лимфатических узлов, скелетных мышц, легких, печени, в моноцитах, макрофагах и стволовых клетках [20]. Это свидетельствует о наличии других, помимо почек, источников гормональных форм VD и о потребностях в витамине не только клеток кишечника и скелета, но и других тканей и органов человека.

Исследования последних лет позволили установить, что низкий уровень VD ассоциирован с нарушением регуляции ряда белковых факторов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе различных клеток организма человека. Вследствие этого снижение сывороточных концентраций VD (25(OH)D) увеличивает вероятность онкологических заболеваний и способствует более злокачественному их течению [4]. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют также о важных эффектах VD на функционирование сердечно-сосудистой системы [5]. В связи с этим низкая концентрация 25(OH)D является независимым фактором риска развития такой патологии как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, гипертоническая болезнь. Многочисленные исследования подтверждают также роль VD в патогенезе сахарного диабета, а также метаболического синдрома, характеризующегося гипертонией, ожирением, инсулиновой резистентностью и толерантностью к глюкозе [4]. Установлена важная роль VD и в обеспечении функции иммунной системы. Дефицит витамина является одним из факторов развития иммуноопосредованных заболеваний – иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии [4].

### **Вклад генетических факторов в дисперсию сывороточного уровня 25(OH)D**

Дефицит VD представляет широко распространенную проблему в различных регионах мира. Как известно, основными факторами, оказывающими серьезное влияние на показатели насыщенности организма человека витамином, являются интенсивность ультрафиолетового облучения кожных покровов и уровень потребления VD с пищевыми продуктами или в виде добавок и лекарственных препаратов. Однако, следует отметить, что только лишь около 25% индивидуальной изменчивости в плазме крови концентраций 25(OH)D можно объяснить различиями в степени солнечной инсоляции (сезоном года и широтой проживания), особенностями питания и использованием витаминных добавок [29]. Даже если учитывать наряду с источниками поступления VD также такие дополнительные характеристики, как возраст и ожирение, то все они в целом определяют не более 32% вариации уровней 25(OH)D [11].

Поэтому не менее важное влияние на концентрации VD могут оказывать и генетические факторы. Действительно, результаты близнецовых и семейных исследований показывают, что уровень в крови VD в определенной степени находится под генетическим контролем. По различным оценкам вклад генотипа в колебания сывороточных показателей 25(OH)D составляет от 23-43% до 77-80% [11, 13, 29].

### **Ассоциации генетических полиморфизмов отдельных генов с концентрациями 25(OH)D**

Изучение генетической составляющей, определяющей дисперсию уровней VD, позволило выявить роль ряда генетических полиморфизмов [24, 29]. Исходя из знаний механизмов метаболизма VD и основываясь на результатах экспериментальных исследований, в качестве основных генов кандидатов, мутаций в которых влияют на концентрации 25(OH)D, были определены гены GC (DBP), CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7 (никотинамидадениндинуклеотидсинтаза-1/7-дегидрохолестеринредуктаза). Причем, изменения в вышеуказанных генах обнаруживали связи со значениями VD среди лиц различной возраста, пола и расовой принадлежности.

Так, T.J. Wang и соавт. (2010) представили результаты обследования методом полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association studies) 33996 лиц европейского происхождения (США, Канада и страны Европы). Мета-анализ объединил данные 15 исследований и направлен был на изучение влияния мутаций 3-х генов, а именно GC, DHCR7/NADSYN1 и CYP2R1, на уровни VD. С различной степенью достоверности (от  $p=4,99 \times 10^{-9}$  до  $p=1,9 \times 10^{-109}$ ) значения сывороточного 25(OH)D ассоциировались с 18-ю однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в регионах вышеуказанных генов (rs2282679, rs3755967, rs17467825, rs1155563, rs2298850, rs7041 для гена GC; rs12785878, rs7944926, rs12800438, rs3794060, rs4945008, rs4944957 для гена DHCR7/NADSYN1 и rs10741657, rs2060793, rs1993116, rs12794714, rs10500804, rs7116978 для гена CYP2R1).

Другой мета-анализ включил результаты проведения GWAS в 5 исследованиях, выполненных в США и Финляндии [7]. Суммарное количество обследованных лиц европейского происхождения составило 4501 человек. Анализ полиморфизмов 3-х генов показал, что с уровнями 25(OH)D имели достоверные ассоциации SNP rs2282679, rs7041, rs1155563 (ген GC), rs3829251, rs1790349,

11234027 (ген DHCR7/NADSYN1), rs2060793 и rs1993116 (ген CYP2R1). Наиболее выраженную связь с показателями VD обнаруживал полиморфизм rs2282679 гена GC ( $p=1,8 \times 10^{-49}$ ). При этом наличие его аллеля С определяло низкий VD-статус. Разница в средних уровнях 25(OH)D между носителями двух копий минорного аллеля (генотип CC) и остальными (генотипы AC и AA) колебалась от -6,4 до -34,4% (медиана -18,3%). По сравнению с наличием дикого типа (AA) гена GC, гетерозиготные лица (AC) имели почти в 2 раза более высокий риск (отношение шансов ОШ=1,83) дефицита VD (уровень 25(OH)D <25 нмоль/л). Мутация rs11234027 в гене DHCR7/NADSYN1 также существенно влияла на концентрации 25(OH)D. Минорный гаплотип (AA) данного полиморфизма снижал показатели VD на 7,3-24,9% (в среднем – на 9,5%). В отличие от данного полиморфизма гаплотип AA rs1993116 гена CYP2R1 (частота аллеля А в популяции – 0,39) наоборот увеличивал концентрации 25(OH)D на 12,7-20,0%.

J.J. McGrath и соавт. (2010) опубликовали результаты мета-анализа, включившего 21 исследование. Они продемонстрировали существенную зависимость показателей циркулирующего 25(OH)D от SNP rs4588 и rs7041 гена GC, rs10735810 гена VDR и rs10877012 гена CYP27B1.

Обследование 1199 китайцев также позволило установить ассоциации между мутациями в гене GC и концентрациями VD [16]. Наличие гаплотипов AA и TT соответственно полиморфизмов rs7041 и rs4588 данного гена существенно ( $p<0,0001$ ) снижало показатели 25(OH)D. В другом исследовании, выполненном в Китае ( $n=3210$ ), также были установлены ассоциации полиморфизмов rs7041 и rs4588 гена GC с низкими уровнями 25(OH)D [17]. Кроме того, изменения показателей 25(OH)D были характерны и для китайцев, имеющих другие полиморфизмы: rs2282679 и rs1155563 в гене GC, rs3829251 и rs1790349 в гене NADSYN1/DHCR7. В то же время rs2060793 гена CYP2R1 показал тенденцию к ассоциации со значениями 25(OH)D среди жителей Шанхая ( $p=0,08$ ).

Z. Zhang и соавт. (2013) при обследовании 2897 здоровых китайцев выполнили скрининг 96 однонуклеотидных полиморфизмов в 18 генах, участвующих в метаболизме VD, с целью изучения их возможного влияния на сывороточные уровни 25(OH)D. Результаты исследования показали существенное влияние на статус VD полиморфизмов в генах GC, CYP2R1 и DHCR7/NADSYN1. В частности, участники исследования с тремя или четырьмя аллелями риска в двух полиморфизмах (GC-rs4588 и CYP2R1-rs10766197) обнаруживали более чем в 2 раза повышенный шанс иметь концентрации 25(OH)D ниже 20 нг/мл (ОШ=2,121, доверительный интервал 95%: 1,586-2,836,  $p=6,1 \times 10^{-8}$ ), по сравнению с теми, у которых отсутствовали аллели риска. Кроме того, факторами риска дефицита VD являлось наличие гаплотипа TGA в полиморфизмах гена GC rs705117-rs2282679-rs1491710, гаплотипа GAGTAC в полиморфизмах гена GC rs842999-rs705120-rs222040-rs4588-rs7041-rs10488854, гаплотипа CA в полиморфизмах гена GC rs1155563-rs222029, а также гаплотипа AAGA в полиморфизмах гена CYP2R1 rs7936142-rs12794714-rs2060793-rs16930609. В противоположность этому протективным явился гаплотип TGGGCC в полиморфизмах гена DHCR7/NADSYN1 rs1790349-rs7122671-rs1790329-rs11606033-rs2276360-rs1629220-rs2282618.

Среди японских детей (возраст до 4 лет) дефицит VD достоверно ассоциировался с наличием полиморфизмов в генах VDR (BSMI), NADSYN1 (rs10898191), GC (rs705117) [15]. В частности, по сравнению с контролем среди детей с низкими значениями в сыворотке крови 25(OH)D в 5,6 раза чаще регистрировался гаплотип BAтS гена VDR (ОШ=5,61, ДИ 95%: 1,92-16,4,  $p=0,0014$ ).

J. Nissen и соавт. (2014) изучили влияние генетических полиморфизмов на уровни в сыворотке крови 25(OH)D среди детского ( $n=344$ ) и взрослого ( $n=414$ ) населения Дании. Исследование позволило выявить ассоциации уровней витамина с рядом SNP в генах CYP2R1, CYP24A1, DHCR7/NADSYN1, GC, VDR. Наиболее многочисленные и выраженные связи были характерны для полиморфизмов гена GC. Существенное ( $p=0,01$ - $p<0,0001$ ) снижение концентраций 25(OH)D (на 9,1-24,4%) было установлено как у детей, так и у взрослых, имеющих SNP rs16846876 (гаплотип TT), rs12512631 (гаплотип TT), rs17467825 (гаплотип GG), rs2282679 (гаплотип CC), rs842999 (гаплотип CC), rs4588 (гаплотип AA), rs222020 (гаплотип CC). Аналогичные результаты были получены при анализе полиморфизмов гена CYP2R1. Со снижением показателей 25(OH)D как в общей группе обследованных, так и в отдельности среди детей и взрослых, сочеталось наличие гаплотипа CC полиморфизма rs7116978 данного гена (снижение уровней 25(OH)D на 13,7% по сравнению с обладателями гаплотипа TT,  $p<0,0001$ ), гаплотипа GG rs10741657 (снижение 25(OH)D на 12,3% по сравнению с обладателями гаплотипа AA,  $p<0,0001$ ), гаплотипа TT rs1562902 (снижение 25(OH)D на 8,1% по сравнению с обладателями гаплотипа CC,  $p=0,0005$ ), гаплотипа AA rs10766197 (снижение 25(OH)D на 10,0% по сравнению с обладателями гаплотипа GG,  $p<0,0001$ ).

W. Wang и соавт. (2014) выполнили анализ результатов обследования 1605 латиноамериканских женщин и установили достоверное влияние на уровни 25(OH)D двух полиморфизмов гена GC (rs7041 и rs2282679) и одного – гена CYP2R1 (rs2060793). Каждый из них в отдельности определял

0,6-3,5% индивидуальной изменчивости концентраций VD. Не менее важными оказались также изменения в гене NADSYN1/DHCR7 (rs12785878T и rs1790349G).

L.T. Hiraki и соавт. (2013) объединили результаты, полученные в 5 исследованиях (n=5575) и проанализировали влияние 4 известных генетических полиморфизмов на уровни 25(OH)D. На основании полученных данных был сделан вывод, что одновременное использование в качестве предикторов мутаций в генах GC (rs2282679), CYP2R1 (rs2060793), CYP24A1 (rs6013897) и DHCR7/NADSYN1 (rs3829251) позволяет объяснить 5,2% дисперсии значений 25(OH)D.

C.D. Engelman и соавт. (2013) при комплексном обследовании 1204 женщин европейского происхождения (возраст 50-79 лет) определили ряд факторов, которые статистически значимо влияют на сывороточный уровень 25(OH)D в постменопаузальный период. Исходя из полученных данных, они составили уравнение, при помощи которого можно предсказывать насыщенность витамином организм женщины. Выбрав в качестве зависимой переменной (предсказываемой) концентрации 25(OH)D, методом пошаговой линейной регрессии были отобраны следующие независимые переменные (предикторы) и определен их вклад в уровни VD: употребление витамина D (вклад 9,5%), окружность талии (7,6%), сезон забора крови (7,1%), значения в сыворотке крови холестерина (1,5%), длительность пребывания на солнце (1,0%), полиморфизмы rs4588 и rs2060793 соответственно генов GC и CYP2R1 (2,4%). Используя разработанную модель на основании вышеуказанных факторов, в том числе отдельных генетических особенностей, авторы смогли объяснить 29,1% вариативности концентраций 25(OH)D у женщин в постменопаузальный возраст. Кроме того, C.D. Engelman и соавт. (2013) сделали очень важный практический вывод, что лица с генетическими факторами риска нуждаются в приеме более высоких доз препаратов VD. Так, среди женщин старше 70 лет, которые принимали VD в дозе 800 МЕ/сут и имели генетические факторы риска только 50% достигали адекватного уровня 25(OH)D в сыворотке крови, тогда как среди лиц с более благоприятным генетическим фоном – в 77% случаев ( $p < 0,05$ ).

Зависимость эффективности назначения препаратов VD от генетических полиморфизмов выявлена и в работе E.L. Vagyu и соавт. (2014). При обследовании 1787 жителей США (возраст 45-75 лет) было установлено, что прирост уровней 25(OH)D в результате приема в течение года препаратов VD (1000 МЕ/сутки) и кальция карбоната (1200 мг/сутки) существенно зависел от полиморфизмов rs10766197 (ген CYP2R1), rs6013897 (ген CYP24A1) и rs7968585 (ген VDR).

## Заключение

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что циркулирующие уровни 25(OH)D, которые отражают насыщенность организма VD, на 23-80% зависят от генетических факторов. Однако к настоящему времени определен лишь частично перечень генов, мутации в которых влияют на VD-статус. Возможно, наши представления о генетической архитектуре уровней 25(OH)D будут расширены благодаря выполнению крупномасштабных генетических исследований, анализу взаимодействий «ген-ген», «ген-внешние факторы», проведению эпигенетических наблюдений и т.д. В любом случае на данный момент можно констатировать, что расшифрована лишь незначительная часть наследуемости вышеуказанного признака, а дальнейшие исследования в этой области, по всей видимости, обеспечат лучшее понимание механизмов регуляции метаболизма витамина D.

Механизмы влияния выявленных генетических полиморфизмов на метаболизм VD установлены не до конца. По всей видимости, их изучение, направление научного поиска должны определяться функцией исследуемых генов. В частности считается, что генетические варианты гена GC продуцируют молекулы DBP, которые отличаются по показателям их сродства к 25(OH)D [21]. Кроме того, установлено влияние мутаций в гене GC на концентрации в сыворотке DBP [18]. В частности, определено, что самые высокие уровни DBP обнаруживаются у обладателей варианта гена Gc1-1 (272,0±2,0 мг/л), а самые низкие характерны для носителей Gc2-2 (226,0±2,0 мг/л). В связи с вышеизложенным, генетические полиморфизмы гена GC могут влиять на эффективность транспортировки вышеуказанного метаболита VD и его биодоступность в тканях организма человека, где происходит преобразование 25(OH)D в активную гормональную форму – 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Другим примером возможного механизма влияния установленных генетических полиморфизмов на метаболизм VD может быть снижение или повышение активности 7-дегидрохолестерина в результате мутаций в гене DHCR7/NADSYN1. Обусловленное генетическими изменениями снижение продукции вышеуказанного фермента сопровождается пониженным синтезом VD в кожных покровах и, в конечном итоге, неблагоприятными последствиями для организма человека. Положительные же генетические вариации гена DHCR7 с точки зрения эволюции является

адаптационными и направлены на повышение активности вышеуказанного фермента и увеличение синтеза VD в кожных покровах под воздействием ультрафиолетовых лучей, что обуславливает снижение количества дефицитных по витамину лиц, особенно проживающих в существенно удаленных от экватора регионах [28].

Так или иначе, имеющиеся к настоящему времени результаты исследований свидетельствуют, с одной стороны, о необходимости проведения дальнейших исследований и открытия новых генетических механизмов регуляции метаболизма VD. С другой стороны, знание генетических факторов, которые влияют на уровни 25(OH)D, может иметь важное значение для выявления лиц, подверженных риску дефицита витамина D. Поэтому можно говорить о том, что полученные данные имеют уже сейчас определенную практическую значимость и открывают перспективы для индивидуализации лечебно-профилактического использования препаратов VD [27]. Кроме всего прочего, несомненно, приведенные результаты исследований дают обоснованное объяснение, по крайней мере отчасти, установленному влиянию генетических полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме VD, на развитие остеопороза и других заболеваний человека, в патогенезе которых доказана роль вышеуказанного витамина. В том числе можно говорить о том, что мутации в вышеуказанных генах могут косвенно через воздействие на сывороточные уровни 25(OH)D влиять на костную массу, снижая или повышая риск остеопороза, на регуляцию сердечно-сосудистой и эндокринной систем, на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, на функцию врожденного и адаптивного иммунитета и т.д.

## Литература

1. Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – №2. – С. 15-19.
2. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза // Проблемы остеологии. – 2015. – Т.18, №2. – С. 3-11.
3. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №1. – С. 33-40.
4. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Внескелетные эффекты витамина D // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – №1-2. – С. 19-25.
5. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2015. – №1. – С. 43-51.
6. Поворознюк В.В., Плудовски П., Балацкая Н.И. и др. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. – Киев, 2015. – 262 с.
7. Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels // Human Molecular Genetics. – 2010. – V.19, N13. – P. 2739-2745.
8. Barry E.L., Rees J.R., Peacock J.L. et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. – V.99, N10. – P. 2133-2137.
9. Bikle D.D. Vitamin D and bone // Current Osteoporosis Reports. – 2012. – V.10, N2. – P. 151-159.
10. Bikle D.D., Gee E., Halloran B., Haddad J.G. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease // The Journal of Clinical Investigation. – 1984. – V.74. – P. 1966-1971.
11. Engelman C.D., Meyers K.J., Iyengar S.K. et al. Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations // The Journal of Nutrition. – 2013. – V.143, N1. – P. 17-26.
12. Fleet J.C., Schoch R.D. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2010. – V.47, N4. – P. 181-195.
13. Hiraki L.T., Major J.M., Chen C. et al. Exploring the genetic architecture of circulating 25-hydroxyvitamin D // Genetic Epidemiology. – 2013. – V.37, N1. – P. 92-98.
14. Jia F., Sun R.F., Li Q.H. et al. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2013. – V.17, N1. – P.30-34.
15. Kitanaka S., Isojima T., Takaki M. et al. Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children // Endocrine Journal. – 2012. – V.59, N11. – P. 1007-1014.
16. Li L.H., Yin X.Y., Wu X.H. et al. Serum 25(OH)D and vitamin D status in relation to VDR, GC and CYP2R1 variants in Chinese // Endocrine Journal. – 2014. – V.61, N2. – P. 133-141.
17. Lu L., Sheng H., Li H. et al. Associations between common variants in GC and DHCR7/NADSYN1 and vitamin D concentration in Chinese Hans // Human Genetics. – 2012. – V.131, N3. – P. 505-512.
18. Malik S., Fu L., Juras D.J. et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2013. – V.50, N1. – P. 1-22.

19. McGrath J.J., Saha S., Burne T.H., Eyles D.W. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2010. – V.121, N1-2. – P. 471-477.
20. Morris H.A., Anderson P.H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D // *The Clinical Biochemist Reviews*. – 2010. – V.31, N4. – P. 129-138.
21. Speeckaert M.M., Speeckaert R., van Geel N., Delanghe J.R. Vitamin D binding protein: a multifunctional protein of clinical importance // *Advances in Clinical Chemistry*. – 2014. – V.63. – P. 1-57.
22. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation // *Nutrients*. – 2013. – V.5, N1. – P. 111-148.
23. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B. et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study // *Lancet*. – 2010. – V.376, N9736. – P. 180-188.
24. Wang W., Ingles S.A., Torres-Mejia G. et al. Genetic variants and non-genetic factors predict circulating vitamin D levels in Hispanic and non-Hispanic White women: the Breast Cancer Health Disparities Study // *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*. – 2014. – V.5, N1. – P. 31-46.
25. Zerwekh J.E. Blood biomarkers of vitamin D status // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – V.87, N4. – P. 1087-1091.
26. Zhang Z., He J.W., Fu W.Z. et al. An analysis of the association between the vitamin D pathway and serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy Chinese population // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2013. – V.28, N8. – P. 1784-1792.
27. Carlberg C. Genome-wide (over)view on the actions of vitamin D // *Frontiers in Physiology*. – 2014. – N5. – P. 167. – 29.04.14. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010781/>
28. Kuan V., Martineau A.R., Griffiths C.J. et al. DHCR7 mutations linked to higher vitamin D status allowed early human migration to northern latitudes // *BMC Evolutionary Biology*. – 2013. – N13. – P. 144. – 09.07.13. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708787/>
29. Nissen J., Rasmussen L.B., Ravn-Haren G. et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults // *PLoS One*. – 2014. – V.9, N2. – e89907. – 27.02.14. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3937412/>
30. Zhang Y., Yang S., Liu Y., Ren L. Relationship between polymorphisms in vitamin D metabolism-related genes and the risk of rickets in Han Chinese children // *BMC Medical Genetics*. – 2013. – V.14. – P. 101. – 30.09.13. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850708/>

### Информация об авторе

*Майлян Эдуард Апетнакович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики. E-mail: [mea095@yandex.ru](mailto:mea095@yandex.ru)

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.12-008.331.1

#### ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОГО РЕЗЕРВА У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБАХ

© Клименко Т.М., Яйленко А.А., Отрохова Е.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* диастолический резерв (ДР), рассчитанный по трансмитральному доплеровскому потоку с применением функциональных нагрузочных проб характеризует компенсаторные возможности сердца. В целях выявления начальных признаков нарушения гемодинамики у подростков с артериальной гипертензией (АГ) и сердечно-сосудистым риском для ранней диагностики и своевременной профилактики сердечно-сосудистых осложнений проведено полное клинико-инструментальное обследование 140 подростков. В I группу вошли 60 подростков с АГ, во II группу – 40 здоровых подростков с сердечно-сосудистым риском, в контрольную III группу – 40 здоровых подростков не имеющих сердечно-сосудистый риск. Изучены изменения диастолических параметров на фоне нагрузочных проб (изометрическая и Вальсальвы) методом доплерографии с расчетом ДР. Выявленное снижение ДР свидетельствует о том, что у подростков на доклинической стадии развития АГ (при наличии сердечно-сосудистого риска и еще нормальном АД) уже определяется неадекватная реакция на нагрузку, что отражает снижение компенсаторных механизмов миокарда ЛЖ.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, подростки, диастолический резерв, нагрузочные пробы, ремоделирование, левый желудочек

#### ASSESSMENT OF DIASTOLIC RESERVE IN ADOLESCENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AT STRESS TESTS

Klimenko T.M., Yailenko A.A., Otrokhova E.V.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* diastolic reserve (DR) calculated by transmittal Doppler flow using functional stress tests describes the compensatory potential of the heart. In order to detect initial signs of hemodynamic disturbances in adolescents with arterial hypertension (AH) and cardiovascular risk for early diagnosis and timely prevention of cardiovascular complications we conducted a complete clinical and instrumental examination of 140 adolescents. 60 adolescents with hypertension were included in group I, 40 healthy adolescents with cardiovascular risk – in group II, 40 healthy adolescents without any cardiovascular risk – in control group III. Changes in diastolic parameters were studied using stress tests (isometric and Valsalva) by the Doppler method with the calculation of the DR. The decrease in DR shows that at the pre-clinical stage of AH development (in the presence of the cardiovascular risk and normal AH) inadequate response to the load, which represents a decline in the compensatory mechanisms of the left ventricle can be determined in adolescents.

*Key words:* arterial hypertension, adolescents, diastolic reserve, stress test, cardiac remodeling, left ventricle

### Введение

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) обусловлена тем, что истоки заболевания часто лежат именно в подростковом возрасте. Как известно, в результате воздействия высокого артериального давления (АД) в сердце появляются структурные и функциональные изменения, являющиеся причиной дальнейшего прогрессирования заболевания. Профилактика и лечение АГ могут быть успешными при ранней постановке диагноза АГ. В связи с этим чрезвычайно важным является изучение у подростков механизмов формирования АГ для предотвращения развития ее осложнений [9, 13, 14]. Современные диагностические исследования патологии сердца в

большинстве случаев производятся в состоянии покоя. Между тем, нагрузка – это физиологический стресс, способствующий выявлению нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), которые нельзя выявить в состоянии покоя [10, 11]. Учитывая это, для оценки внутрисердечной гемодинамики мы использовали показатели диастолической функции в условиях дозированной физической нагрузки (изометрическая и проба Вальсальвы), так как они точнее отражают функциональное состояние миокарда, его резервные возможности.

Целью исследования явилось выявление начальных признаков нарушения гемодинамики и сердечно-сосудистого ремоделирования у подростков с повышенным кардиоваскулярным риском для ранней диагностики АГ и своевременной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

## Методика

Исследование подростков проводилось на базе ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница». В исследование включили 140 подростков. При первичном обращении к врачу было отобрано 100 подростков с кардиологическими жалобами и проведен опрос на наличие у них факторов кардиоваскулярного риска. Ранее эти подростки не обследовались и не получали медикаментозной терапии. Им провели суточное мониторирование АД (СМАД), по результатам которого 60 подросткам с кардиоваскулярным риском был поставлен диагноз артериальной гипертензии. Они вошли в I (основную) группу исследования. Подростки с наличием факторов риска и нормальным АД (40 человек) составили II группу (группа сравнения). В контрольную (III) группу были включены здоровые подростки с нормальным АД (40 человек) и отсутствием факторов риска. Все сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

При постановке диагноза АГ у подростков использовали стандартные таблицы оценки АД с учетом перцентиля роста, пола и возраста. Определение степени АГ и группы риска проводили согласно Российским рекомендациям ВНОК и АДКР, 2009 [8]. Критериями исключения были: вторичные симптоматические АГ.

Всем подросткам было проведено общеклиническое обследование на основании общепринятых стандартов, изучение семейного анамнеза на наличие факторов риска. Эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате «Nemio XG» фирмы Toshiba (Япония) по общепринятой методике. Оценивались параметры диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) по трансмитральному доплеровскому потоку (ТМДП) в состоянии покоя и на высоте нагрузочных проб (Вальсальвы и изометрическая) такие, как максимальные скорости в период раннего и позднего наполнения ЛЖ (Е и А, см/с) и их соотношение – Е/А; время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DTe, мс); время изоволюмического расслабления (IVRT, мс) и сокращения (IVCT, мс) ЛЖ; показатель продолжительности предсердной систолы (A dur, мс); время выброса (ET, мс); миокардиальный индекс общей дисфункции сердца (Tei-индекс). По показателям Е и А был рассчитан диастолический резерв.

Все исследования выполнялись в полном соответствии с международными этическими нормами научных исследований. Во время проведения функциональных проб пациенту не рекомендовалось глубоко дышать и/или задерживать дыхание с целью нивелирования значимых колебаний преднагрузки на ЛЖ. Для исключения взаимовлияния нагрузочных проб пациенту давали отдых между исследованиями 30 мин. Схема оценки диастолической функции представлена на рис. 1.

Диастолический резерв рассчитывали по показателям скорости раннего Е (см/с) и позднего А (см/с) диастолического наполнения в покое и на высоте нагрузки (рис. 2):

$$\Delta E/A (\%) \text{ ЛЖ: } \Delta E/A = [(E/A - E/A_{\text{исх}}) / E/A_{\text{исх}}] \times 100\% \quad (1)$$

Для статистической обработки использовался пакет статистических программ SPSS 19.0 for Windows. Проверка на нормальность закона распределения осуществлялась тестом Колмогорова – Смирнова. Для определения статистически значимых различий между группами использовался t-критерий Стьюдента. Во избежание ошибки множественных сравнений была применена поправка Бонферрони. Все различия считались значимыми при  $p \leq 0,01$ .

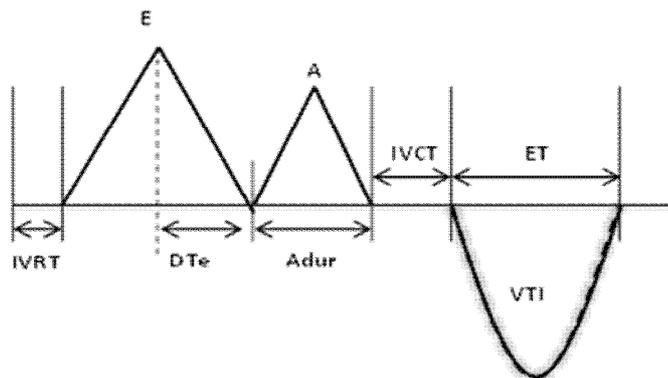


Рис. 1. Критерии оценки показателей диастолической функции ЛЖ. E и A, см/с – максимальные скорости в период раннего и позднего наполнения ЛЖ и их соотношение (E/A); DTe, мс – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения; IVRT мс, IVCT мс – время изоволюмического расслабления и сокращения ЛЖ; A dur, мс – показатель продолжительности предсердной систолы; ET, мс – время выброса

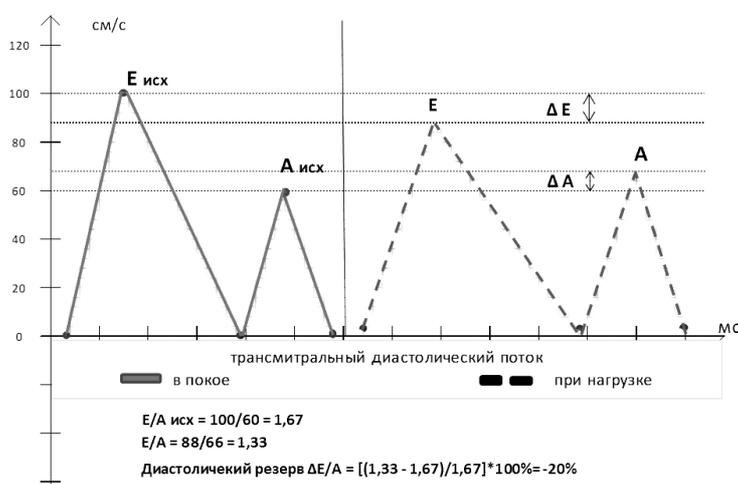


Рис. 2. Методика расчета диастолического резерва (%Δ) левого желудочка

Миокардиальный индекс рассчитывали по формуле:

$$\text{Tei-индекс} = (IVCT + IVRT) / ET \quad (2)$$

## Результаты исследования и их обсуждение

Как было установлено, в состоянии покоя у подростков с сердечно-сосудистым риском (I и II группа) выявлялись изменения средних значений ряда оцениваемых параметров ТМДП по отношению к группе контроля (табл. 1). При этом статистически значимые различия были выявлены в отношении временных параметров ТМДП. Установлено, что средние значения времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DTe) и A dur, характеризующего продолжительность предсердной систолы в I и II группах были статистически значимо выше ( $p \leq 0,05$ ), чем в контрольной группе. Показатель IVRT, отражающий время изоволюмического расслабления ЛЖ, у подростков с сердечно-сосудистым риском был значимо ниже ( $p \leq 0,05$ ), чем в контрольной группе, хотя и оставался в пределах нормальных величин. Tei – индекс глобальной сократимости был значимо выше ( $p \leq 0,05$ ) у подростков II группы по отношению к контрольной группе. У подростков с АГ значения Tei-индекса превышали норму, что говорит о наличии дисфункции миокарда. Нарушение диастолической функции ЛЖ у подростков с АГ подтверждается данными исследований других авторов [11, 13, 14], проведенными только в покое.

В тоже время обращало на себя внимание, что скоростные показатели ТМДП в покое, такие как скорость раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения, а также их соотношение (E/A)

не имели значимых различий ( $p > 0,05$ ) у подростков I и II групп с аналогичными показателями у подростков контрольной группы.

Таблица 1. Параметры трансмитрального диастолического потока у подростков,  $M \pm m$

Показатель	Группы		
	III (контрольная) (n=40)	II (сравнения) (n=40)	I (основная) (n=60)
E, см/с	98,14±2,58	99,85±2,74	96,14±2,28
A, см/с	54,89±1,75	58,89±2,40	56,52±1,53
E/A	1,84±0,07	1,76±0,09	1,72±0,08
DTe, мс	150,0±4,04	184,28±16,69*	197,95±15,97**, ***
Adur, мс	97,96±2,67	100,75±13,60*	127,11±13,54**, ***
IVRT, мс	79,21±1,92	62,39±5,12*	61,38±8,48**, ***
Tei индекс	0,35±0,05	0,5±0,02*	0,67±0,03***

Примечание: \* – значимость различий ( $p \leq 0,05$ ) при сравнении показателей в контрольной и группе сравнения, \*\* – контрольной и основной, \*\*\* – сравнения и основной

Поскольку минимальные изменения диастолического наполнения ЛЖ у больных с АГ могут носить транзиторный характер и проявляться только во время физической нагрузки, нами были изучены изменения диастолических параметров под влиянием функциональных нагрузочных проб (изометрическая и проба Вальсальвы) во всех 3-х исследуемых группах (табл. 2).

Таблица 2. Временные параметры ТМДП при нагрузочных пробах в исследуемых группах,  $M \pm m$

Показатель	Группы		
	III (контрольная) (n=40)	II (сравнения) (n=40)	I (основная) (n=60)
Изометрическая проба			
DTe isom	145,87±3,72	160,78±15,20*	196,25±26,90**, ***
Adur isom	90,39±3,05	101,53±13,06*	118,83±14,47**
IVRT isom	70,14±3,21	61,64±3,57*	61,96±1,84**
Tei-индекс isom	0,45±0,05	0,57±0,03*	0,98±0,48**, ***
Проба Вальсальвы			
DTe vals	158,71±3,97	175,82±15,09*	178,86±26,01**
Adur vals	89,53±2,29	101,6±2,82*	100,08±2,95**
IVRT vals	70,21±2,50	64,14±2,04	62,06±1,50**
Tei-индекс vals	0,43±0,05	0,56±0,04*	0,62±0,57

Примечание: \* – значимость различий ( $p \leq 0,05$ ) при сравнении показателей в контрольной и группе сравнения, \*\* – контрольной и основной, \*\*\* – сравнения и основной

У подростков с кардиоваскулярным риском (I и II группы) увеличение временных показателей DTe isom, Adur isom было статистически значимым ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контрольной (III) группой. А значение IVRT isom в этих группах было значимо ниже ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. У подростков I и II групп было выявлено статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) увеличение показателей миокардиального индекса (Tei-индекс), характеризующего общую дисфункцию миокарда, что может быть проявлением нарушения компенсаторных механизмов при нагрузке.

При резком возрастании постнагрузки акцент диастолического заполнения ЛЖ смещается на предсердную часть диастолы, что в норме сопровождается значительным усилением сокращения предсердий («диастолический резерв» или «предсердная подкачка»). На трансмитральном спектре это находит отражение в виде увеличения пика A и снижения соотношения E/A. У подростков с АГ (I группа) нарушение диастолической функции было более выражено и проявилось в виде снижения максимальной скорости кровотока в период раннего наполнения ЛЖ (E), в отличие от II группы, где этот показатель, наоборот, повышался (табл. 3). Таким образом, при проведении

нагрузочных проб можно выявить дополнительные ранние признаки нарушения диастолической функции у подростков.

Используя показатели диастолической функции E, A, E/A в покое и на высоте нагрузочных проб, мы применили формулу (1) и рассчитали диастолический резерв миокарда ЛЖ при изометрической пробе ( $\Delta E/A_{\text{isom}}$ , %) и при пробе Вальсальвы ( $\Delta E/A_{\text{vals}}$ , %). Полученные данные представлены на рис. 3. При изометрической пробе у подростков с АГ отмечалась нормальная реакция на нагрузку. Пик A диастолического потока значительно повышался ( $p \leq 0,05$ ), что говорит о включении компенсаторного механизма «предсердной подкачки». При пробе Вальсальвы показатели E и A снижались, причем снижение пика E было значительным ( $p \leq 0,05$ ). Соотношение E/A снижалось на обоих видах функциональных проб и составило:  $\Delta E/A_{\text{isom}}$  (-6,78±2,29),  $\Delta E/A_{\text{vals}}$  (-6,27±3,21). Полученные результаты исследования говорят о снижении диастолического резерва у подростков с АГ. Наши данные подтверждаются результатами других авторов, проводившими исследование взрослых пациентов с АГ [2, 6].

Таблица 3. Скоростные показатели ТМДП при нагрузочных пробах в исследуемых группах, M±m

Показатель	Группы		
	III (контрольная) (n=40)	II (сравнения) (n=40)	I (основная) (n=60)
Изометрическая проба			
E isom	98,96±2,72	101,32±2,50	92,41±2,62 ***
A isom	60,03±1,77	61,00±2,54	62,12±1,65
E/A isom	1,64±0,07	1,74±0,85	1,60±0,06
Проба Вальсальвы			
E vals	90,75±2,61	93,85±2,50	82,11±2,76**, ***
A vals	50,21±1,36	57,02±2,73*	52,97±1,77
E/A vals	1,83±0,08	1,72±0,08	1,61±0,07**

Примечание: \* – значимость различий ( $p \leq 0,05$ ) при сравнении показателей в контрольной и группе сравнения, \*\* – контрольной и основной, \*\*\* – сравнения и основной

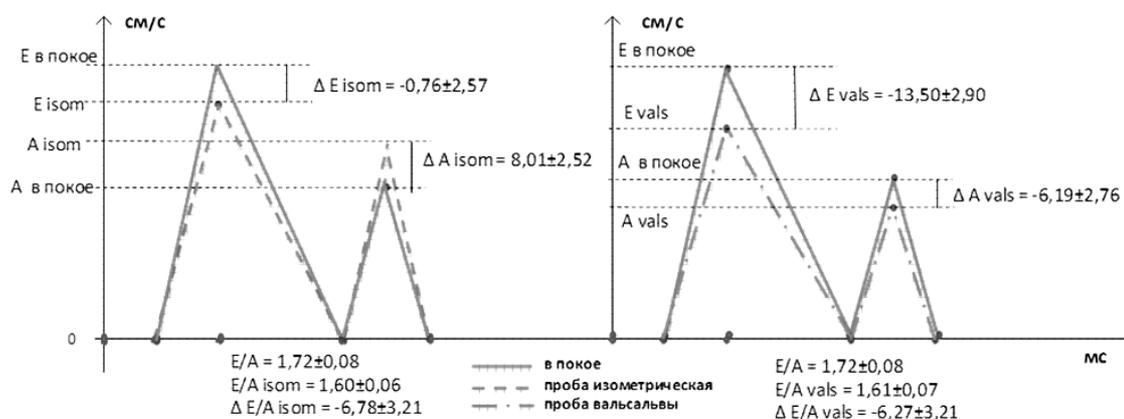


Рис. 3. Разница значений показателей ( $\Delta\%$ ) в покое и при проведении функциональных проб у подростков с артериальной гипертензией

Таким образом, у здоровых подростков с кардиоваскулярным риском (II группа) при проведении функциональных нагрузочных проб выявлены практически такие же изменения показателей диастолической функции, как и у подростков с АГ (I группа), что свидетельствует о наличии у них начальных признаков сердечно-сосудистого ремоделирования. К ним можно отнести:

- увеличение времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DTe) говорит о вероятных изменениях давления в сосудистом русле;
- уменьшение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). Снижение времени расслабления ЛЖ неблагоприятно сказывается на работе всего миокарда;
- увеличение времени продолжительности предсердной систолы (Adur), что является компенсаторным механизмом при нарушении диастолической функции ЛЖ.

Снижение диастолического резерва у подростков с АГ говорит о неадекватной реакции на нагрузку. Установлена корреляционная связь показателя диастолического резерва при изометрической нагрузке ( $\Delta E/A_{isom}$ ) и  $Tei$ -индекса общей дисфункции  $r = -0,588$ . Изменение миокардиального индекса общей дисфункции сердца ( $Tei$  – индекс) как в покое, так и при обоих видах нагрузки, что может быть проявлением нарушения компенсаторных механизмов при нагрузке. Аналогичные изменения  $Tei$ -индекса описаны другими авторами, проводившими исследование у взрослых пациентов [3, 7, 12].

## Выводы

1. У здоровых подростков с кардиоваскулярным риском еще до развития АГ уже наблюдаются нарушения внутрисердечной гемодинамики, которые выявляются при проведении эхокардиографии в покое в виде удлинения временных фаз диастолы ЛЖ и систолы левого предсердия, а также в уменьшении времени расслабления ЛЖ. Данные изменения свидетельствуют о наличии признаков диастолической дисфункции и ранней стадии ремоделирования ЛЖ.
2. Допплерография с нагрузочными пробами (изометрическая и Вальсальвы) позволяет выявить дополнительные признаки диастолической дисфункции ЛЖ, такие как снижение диастолического резерва –  $\Delta E/A$ ; увеличение временных диастолических показателей –  $DT > 150$  (мс) и  $Adur > 00$  (мс), а также  $Tei$ -индекса  $> 0,4$ , что свидетельствуют о том, что у подростков на доклинической стадии развития АГ (при наличии только факторов риска и еще нормальном АД) уже определяется неадекватная реакция на нагрузку и снижение компенсаторных возможностей миокарда ЛЖ.
3. Выявленные закономерности позволяют предположить, что специфические для АГ нарушения гемодинамики и признаки раннего ремоделирования ЛЖ у подростков начинают развиваться задолго до появления клинически значимого повышения АД и требуют превентивных мер с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

## Литература

1. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Значение диастолической дисфункции и снижения диастолического резерва правого желудочка в диагностике хронического легочного сердца у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т.58, №6. – С. 52-57.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диагностика и лечение больного диастолической сердечной недостаточностью: роль пробы с изометрической нагрузкой // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т.1, №2. – С. 71-74.
3. Алехин М.Н., Барт Б.Я., Ларина В.Н., Барт Ю.В. Миокардиальный индекс общей дисфункции сердца ( $Tei$ -индекс), возможности и ограничения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – №1. – С. 119-125.
4. Клименко Т.М. Особенности внутрисердечной гемодинамики у подростков с артериальной гипертензией (по данным эхокардиографии) при нагрузочных пробах // Медицинская визуализация. – 2014. – №5 – С. 101-110.
5. Клименко, Т.М. Состояние гемодинамики у подростков с артериальной гипертензией и повышенным кардиоваскулярным риском: Дис. ... канд. мед. наук. – 2015. – 140 с.
6. Отрохова Е.В. Новый подход к оценке диастолической функции левого желудочка // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – №4. – С.81-96.
7. Оценка ремоделирования левого желудочка: учебное пособие для врачей / под ред. Л.А. Бокерия. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009. – 36 с.
8. Рекомендации ВНОК и АДКР. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, приложение 1. – 2009. – Т.4, №8. – С. 253-288.
9. Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте // Российский кардиологический журнал, приложение 1. – 2012. – №6. – 39 с.
10. Picano E. Stress Echocardiography // 5th Edition. – Berlin: Springer, 2009. – 612 p.
11. Spagnolo A., Giussani M., Ambruzzi A. M. Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescent // Pediatrics. – 2013. – V.39. – P. 20-25.

12. Tei C., Ling L.H., Hodge D.O. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normal and dilated cardiomyopathy // INT Journal of Cardiology. – 1995. – V.26. – P. 357-366.
13. Thompson M., Dana T., Bougatsos C. Screening for hypertension in children and adolescents for the prevention of cardiovascular disease // Pediatrics. – 2013. – V.131, N3. – P. 490-525.
14. Torrent-Guasp F., Kocica M.J., Corno A. et al. Systolic ventricular filling // Cardio-thoracic Surgery. – 2004. – V.25, N3. – P. 376-386.

### **Информация об авторах**

*Клименко Татьяна Михайловна* – ассистент кафедры педиатрии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: klimenko\_tanya2012@mail.ru

*Яйленко Анна Андриановна* – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ya/kafedra2012@yandex.ru

*Отрохова Елена Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: otrokhova@mail.ru

УДК 616.94-008.8-085.37

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ И ГАЗООБМЕН В ЛЕГКИХ У ГЕРИАТРИЧЕСКОГО КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ**© Петрова М.М.<sup>1</sup>, Петров В.С.<sup>1</sup>, Бобринская И.Г.<sup>2</sup>, Минченкова В.Н.<sup>1</sup>, Николаев С.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20-1

*Резюме:* целью работы явилось изучение влияния методов послеоперационного обезболивания на газообмен в легких у гериатрического контингента больных с распространенным перитонитом. В исследование были включены 82 больных распространенным перитонитом в возрасте от 60 до 88 лет. Легочные объемы и бронхиальную проходимость исследовали общепринятым методом спирографии. Для определения объемной скорости вдоха и выдоха использовали пневмотахометрию. Степень нарушений функции внешнего дыхания определяли по Н.Н. Канаеву. Газы артериальной крови исследовали газоанализатором Roshe OmniC. Содержание CO<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе определяли методом капнографии на мониторе Phillips Intelli Vue MP-5. На основании полученных данных рассчитывали альвеоло-артериальную разницу по O<sub>2</sub> (A-aDO<sub>2</sub>), вено-артериальную разницу по CO<sub>2</sub> (v-aDCO<sub>2</sub>), функциональное мертвое пространство по Бору, альвеолярную вентиляцию (V<sub>A</sub>), вентиляционно-перфузионное отношение (V<sub>A</sub>/Q<sub>T</sub>). Диффузионную способность легких определяли методом устойчивого состояния с окисью углерода. В ответ на введение наркотических анальгетиков большинство больных отмечали субъективное ощущение «облегчения» дыхания. При этом отмечено снижение объемов общей и альвеолярной вентиляции. Указанные нарушения вентиляционной функции легких у 85% больных сопровождались увеличением гипоксемии и тенденцией к гиперкапнии. Влияние эпидуральной анальгезии на функцию легочного дыхания заключалось в улучшении кислородного обмена в легких с одновременным воздействием анальгезии на вентиляцию и легочный кровоток. При использовании акупунктурной иглорефлексоанальгезии наблюдалось увеличение общей и альвеолярной вентиляции, отмечена умеренная бронходилатация. При этом объем легочного кровотока существенно не изменялся, но увеличивалось PaO<sub>2</sub>, уменьшалась общая венозная примесь. Таким образом, послеоперационное обезболивание наркотическими анальгетиками у гериатрического контингента больных распространенным перитонитом несмотря на дешевизну данного метода послеоперационного обезболивания ухудшает оксигенацию крови в легких за счет увеличения альвеолярного шунтирования крови и распределительных нарушений вентиляции и кровотока. Целесообразность применения данного способа анальгезии у больных пожилого и старческого возраста следует считать сомнительной. Учитывая достаточный анальгетический эффект эпидуральной анальгезии и возможность ее положительного воздействия на различные компоненты общей венозной примеси, указанный способ послеоперационного обезболивания следует считать наиболее показанным у гериатрического контингента больных. Сочетанное применение акупунктурной иглорефлексоанальгезии наряду с нестероидными противовоспалительными средствами у больных старше 60 лет наряду с устранением болевого синдрома улучшает газообмен в легких и является компонентом интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности у больных старших возрастных групп.

*Ключевые слова:* распространенный перитонит, газообмен в легких, острая дыхательная недостаточность

**POSTOPERATIVE ANALGESIA AND GAS EXCHANGE IN THE LUNGS IN GERIATRIC PATIENTS WITH DIFFUSE PERITONITIS**Petrova M.M.<sup>1</sup>, Petrov V.S.<sup>1</sup>, Bobrinskaya I.G.<sup>2</sup>, Minchenkova V.N.<sup>1</sup>, Nikolaev S.V.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia, Moscow, Delegatskaya St., 20-1

*Summary:* the aim of this work was to study the influence of the methods of postoperative analgesia on gas exchange in the lungs in geriatric patients with diffuse peritonitis. The study included 82 patients with diffuse peritonitis at the age from 60 to 88 years. Lung volumes and bronchial obstruction was investigated by a conventional method of spirometry. To determine the volumetric rate of inhalation and exhalation pneumotachometry was used. The degree of impairment of respiratory function was determined by N.N. Kanaeva method. Arterial blood gases were measured by Roshe OmniC gas analyzer. The CO<sub>2</sub> content in the exhaled air was determined by the method of capnography with Phillips Intelli

Vue MP-5 monitor. On the basis of the obtained data we calculated alveolo-arterial  $O_2$  difference ( $A-aDO_2$ ), veno-arterial  $CO_2$  difference ( $v-aDCO_2$ ), dead space according to Bohr, alveolar ventilation ( $V_A$ ) and ventilation-perfusion ratio ( $V_A/Q_T$ ). Diffusion capacity of the lungs was determined by the steady state technique with carbon monoxide. In response to the introduction of narcotic analgesics the majority of patients noted a subjective feeling of breath «relief». This marked a decline in total and alveolar ventilation. Pulmonary ventilation in 85% of patients was accompanied by an increase of hypoxemia and a tendency to hypercapnia. The impact of epidural analgesia on the function of pulmonary respiration is to improve oxygen exchange in the lungs with simultaneous influence of analgesia on ventilation and pulmonary blood flow. When using acupuncture of igloreflexoanalgesia we observed an increase in total and alveolar ventilation marked by moderate bronhodilatation. The volume of pulmonary blood flow does not change significantly, but  $PaO_2$  increases reducing the overall venous admixture. Conclusions: Postoperative analgesia with narcotic analgesics in geriatric patients with diffuse peritonitis in spite of the low cost of this method of postoperative analgesia impairs blood oxygenation in the lungs by increasing alveolar shunt and distribution of violations of ventilation and blood flow. The benefits of its use in of elderly and senile patients should be considered questionable. Given a sufficient analgesic effect of epidural analgesia and its impact on various components of total venous admixture, the method of postoperative analgesia must be considered the most indicated in geriatric patients. Acupuncture in combination with the introduction of NSAIDs in patients older than 60 years along with the elimination of pain syndrome, improves gas exchange in the lungs and is a component of intensive therapy of acute respiratory failure in patients of older age groups.

*Key words:* diffuse peritonitis, gas exchange in the lungs, acute respiratory failure

## Введение

Острая дыхательная недостаточность у больных пожилого и старческого возраста является частым и ранним синдромом послеоперационного периода. Нарушения газообмена в легких у больных старше 60 лет после операций на различных областях организма, в том числе и после операций на органах брюшной полости, оказывают неблагоприятное влияние на оксигенирующую функцию легких и служит одной из основных причин высокой послеоперационной летальности указанной категории больных [9]. Это обусловлено многофакторностью генеза нарушений газообмена в легких у гериатрического контингента больных в связи с операцией и анестезией и возрастными изменениями структуры и функции органов и систем организма, а также побочными эффектами широко применяемых агрессивных методов интенсивной терапии. Поэтому для профилактики и лечения острой дыхательной недостаточности у послеоперационных больных используют целый ряд традиционных и нетрадиционных воздействий, направленных на улучшение оксигенации крови в легких. Причем, при выборе методик и методов, направленных на коррекцию послеоперационной гипоксемии, учитывается влияние их на механизмы увеличения венозной примеси в легких, а также на эффективность, доступность и физиологическую обоснованность их применения у больных пожилого и старческого возраста. Установлено, что для профилактики и лечения острой дыхательной недостаточности у послеоперационных больных большое значение придают комплексному обезболиванию [4, 5]. В этой связи для устранения послеоперационного болевого синдрома предложены многочисленные способы, включающие применение общих наркотических анальгетиков [1- 3, 6, 9-12], нестероидных противовоспалительных средств [1-3, 6, 9-11], эпидуральную анальгезию [8], иглорефлексоанальгезию и др. Выбор каждого из способов определяется адекватностью обезбоживания, простотой применения и минимальным отрицательным влиянием на жизненно важные функции организма, в том числе и на газообменную функцию легких. Большой интерес в реанимационной практике у больных старших возрастов представляют наркотические анальгетики, эпидуральная анальгезия, аппаратная иглорефлексоанальгезия и нестероидные противовоспалительные средства.

Целью работы явилось изучение влияния широкоприменяемых методов послеоперационного обезбоживания на газообмен в легких у гериатрического контингента больных острым распространенным перитонитом.

## Методика

В исследование были включены 82 больных распространенным перитонитом в возрасте от 60 до 88 лет. В зависимости от применяемого способа обезбоживания все больные были разделены на 3 группы. Больные первой группы ( $n=21$ ) получали наркотический анальгетик промедол в стандартной дозировке (30 мкг/кг массы тела). Больным второй группы ( $n=31$ ) для устранения послеоперационного болевого синдрома проводили комбинированную эпидуральную анальгезию (0.2% раствор нарпина + морфин в дозировке от 2 до 4 мг/сут). Введение указанной комбинации

анальгетиков проводили со скоростью 4-5 мл/ч с помощью одноразовой эластомерной инфузионной системы. У больных третьей группы (n=30) для устранения послеоперационного болевого синдрома использовалась акупунктурная иглорефлексоанальгезия (АИА), которая осуществлялась двумя способами. Из них у 14 больных АИА применялась в чистом виде, у 16 – сочеталась с внутримышечным введением нестероидного противовоспалительного средства (кеторолак в дозировке от 15 до 30 мг). При этом иглы вводились в точки, расположенные на меридианах, определяющих область оперативного вмешательства. Длительность сеанса составляла 60 мин.

Исследование дыхательной функции легких у всех больных проводилось в первые сутки после операции на 2 этапах. Первый этап у больных первой группы – через 4-6 ч. после последней инъекции промедола, у больных второй группы – до начала введения комбинации наропина и морфина в эпидуральное пространство, у больных третьей группы – до начала АИА. Второй этап у больных первой и второй групп – через 1 ч. после введения промедола или начала введения в эпидуральное пространство наропина в сочетании с морфином, у больных третьей группы – через 15 мин. после начала АИА. Для изучения дыхательной функции легких использовали динамичные и необременительные методы исследования. Легочные объемы и бронхиальную проходимость исследовали общепринятым методом спирографии. Для определения объемной скорости вдоха и выдоха использовали пневмотахиметрию. Степень нарушений функции внешнего дыхания определяли по Н.Н. Канаеву. Газы артериальной крови исследовали газоанализатором Roshe OmniC. Содержание CO<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе определяли методом капнографии на мониторе Phillips Intelli Vue MP-5. На основании полученных данных рассчитывали альвеоло-артериальную разницу по O<sub>2</sub> (A-aDO<sub>2</sub>), вено-артериальную разницу по CO<sub>2</sub> (v-aDCO<sub>2</sub>), функциональное мертвое пространство по Бору, альвеолярную вентиляцию (V<sub>A</sub>), вентиляционно-перфузионное отношение (V<sub>A</sub>/Q<sub>T</sub>). Диффузионную способность легких определяли методом устойчивого состояния с окисью углерода. Исследовали также общий легочный и альвеолярный шунт расчетным методом. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета «Microsoft Office». Поскольку изучаемые показатели были распределены в соответствии с нормальным законом, то для сравнения их значений использовался критерий t Стьюдента.

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что в ответ на введение наркотических анальгетиков большинство больных отмечали субъективное ощущение «облегчения» дыхания. При этом отмечено снижение объемов общей и альвеолярной вентиляции (табл. 1).

Таблица 1. Влияние наркотических анальгетиков на газообмен в легких

Показатель	Количество больных	Этап исследования	
		I M±σ	II M±σ
PaO <sub>2</sub> , мм.рт.ст	19	72,1±0,22	68,3±0,18*
PaCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст	19	36,6±1,11	38,4±1,23
AaDO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	19	30,1±0,08	33,6±0,06*
aADCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст	19	12,8±0,03	14,9±0,05*
Q <sub>VА</sub> /Q <sub>T</sub> , %	19	18,9±0,21	23,3±0,19*
Q <sub>S</sub> /Q <sub>T</sub> , %	17	14,5±0,42	20,0±0,37*
ДО, мл	9	460±10,26	390±11,32*
ЧД, ед./мин.	9	20±1,20	18±1,06
V <sub>A</sub> , л/мин	17	4,5±0,57	3,9±0,34*
V <sub>A</sub> /Q <sub>T</sub> , ед.	17	0,7±0,09	0,62±0,07*
ФМП/ДО%	17	58,1±1,26	62,5±0,99*
ФМП (А), %	17	20,0±1,03	19,5±1,12
ФМП (альв), %	17	18,0±0,72	21,9±0,53*
ДЛ, % должн.	12	60,0±1,32	62,0±1,29
ЖЕЛ, % должн.	9	44,0±0,31	41,0±0,43*
ОФВ <sup>1</sup> , % должн.	9	64,0±0,58	60,0±0,46*
ОФВ <sup>1</sup> /ЖЕЛ, %	9	70,0±3,62	65,0±2,74
Выдох, л/с	9	4,0±0,08	4,2±0,05*

Примечание: \* – достоверные различия

Снижение минутного объема дыхания (МОД) произошло за счет обоих его компонентов: частоты дыхания (ЧД) и дыхательного объема (ДО). Отмечено также увеличение функционального

мертвого пространства (ФМП) за счет альвеолярного ( $V_A$ ). Указанные изменения вентиляции были смешанного типа, о чем свидетельствовало уменьшение отношения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sup>1</sup>) к жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Указанные нарушения вентиляционной функции легких у 85% больных сопровождались увеличением гипоксемии (уменьшение  $PaO_2$ ) и тенденцией к гиперкапнии (увеличение  $PaCO_2$ ) на фоне снижения  $O_2$ - и  $CO_2$ -обменов в легких (A-aDO<sub>2</sub> и a-ADCO<sub>2</sub>).

Индивидуальный анализ имеющихся изменений  $PaO_2$  и  $PaCO_2$  показал, что после введения промедола у 6 больных изменения этих показателей были значительными (на 8-12 и 6-8 мм.рт.ст. соответственно). Наряду с этим у 3 из них указанные изменения газового состава крови сопровождалось существенным увеличением альвеолярного шунтирования крови в легких ( $Q_S/Q_T$ ), что клинически проявлялось умеренным цианозом кожных покровов. Таким образом, внутримышечное введение промедола у послеоперационных больных пожилого и старческого возраста ухудшало оксигенацию крови в легких. Причем основой нарушений кислородного обмена в легких были расстройства вентиляции. Снижение общей легочной вентиляции в сочетании с гипоксией и гиперкапнией указывали на центральное угнетение функции легочного дыхания. Наряду с этим бронхоконстрикторный эффект в ответ на введение промедола усиливал влияние феномена раннего экспираторного закрытия дыхательных путей и снижал эффективность альвеолярной вентиляции, увеличивая число невентилируемых, но перфузируемых альвеол. Отмеченное при этом увеличение ФМП за счет альвеолярного также являлось свидетельством увеличения распределительных нарушений легочной вентиляции и кровотока.

При использовании эпидуральной анальгезии у 97% больных наряду с отсутствием боли наблюдалось субъективное ощущение «облегчения» дыхания. У всех больных этой группы отмечено увеличение двигательной активности. Указанный клинический эффект сопровождался увеличением общей легочной вентиляции за счет дыхательного объема и ОФВ<sup>1</sup> (табл. 2).

Таблица 2. Влияние эпидуральной анальгезии на газообмен в легких

Показатель	Количество больных	Этап исследования	
		I M±σ	II M±σ
$PaO_2$ , мм.рт.ст	26	67,0±1,22	73,0±1,41*
$PaCO_2$ , мм.рт.ст	26	38,5±0,65	37,6±0,52
AaDO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	26	33,3±1,35	28,0±1,47*
aADCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст	26	13,1±0,05	12,9±0,06
$Q_{VA}/Q_T$ , %	24	19,5±1,01	15,7±0,95*
$Q_S/Q_T$ , %	14	15,4±1,03	11,2±1,11*
ДО, мл	8	435±8,96	448±9,54
$V_A$ , л/мин	26	4,2±0,05	4,7±0,07*
$V_A/Q_T$ , ед.	26	0,73±0,09	0,78±0,08
ФМП/ДО%	26	58,0±1,12	54,0±1,03*
ДЛ, % должн.	19	70,0±2,33	74,0±3,02
ЖЕЛ, % должн.	8	43,0±2,15	42,0±2,26
ОФВ <sup>1</sup> , % должн.	8	58,0±1,05	63,0±1,14*
ОФВ <sup>1</sup> /ЖЕЛ, %	8	71,0±1,62	69,0±1,74
Выдох, л/с	8	3,9±0,06	4,1±0,03*

Примечание: \* – достоверные различия

Наряду с бронходилатацией у этих больных отмечено увеличение  $V_A$  при одновременном росте легочного кровотока ( $Q_T$ ). Указанные изменения вентиляционной функции легких сочетались с существенным уменьшением A-aDO<sub>2</sub> и улучшением оксигенации оттекающей от легких крови, на что указывали увеличение  $PaO_2$ , снижение общей венозной примеси ( $Q_{VA}/Q_T$ ) и альвеолярного шунтирования крови. Однако корреляционная связь между  $PO_2$  в оттекающей от легких крови и общей венозной примесью с одной стороны и альвеолярным шунтированием крови и общей диффузией  $O_2$  в легких (ДЛ) – с другой, отсутствовали (табл. 3).

Таким образом, анализ полученных данных также показал, что эпидуральная анальгезия у больных старших возрастов, наряду с устранением послеоперационного болевого синдрома, способствует улучшению функции легочного дыхания. Наличие выраженной бронходилатации и увеличения альвеолярной вентиляции после эпидуральной анальгезии способствует улучшению кислородного обмена и оксигенации артериальной крови в легких. Это подтверждается также уменьшением

доли альвеолярного шунтирования в общей венозной примеси. Однако отсутствие корреляционной зависимости между  $Q_{VA}/Q_T$  и  $Q_S/Q_T$  указывает на то, что уменьшение в легких зон,  $V_A/Q_T$  в которых равно нулю, не является единственной причиной уменьшения венозной примеси и улучшения оксигенации крови в легких. В подтверждении этому мнению можно высказать еще 2 аргумента, а именно, наличие уменьшения ФМП/ДО и перестройка легочного кровотока. Первый и второй аргументы свидетельствуют об увеличении объема альвеолярной вентиляции и улучшении распределения легочного кровотока, в частности о включении в кровоток ранее нефункционирующих сосудов. Подтверждением этому являются экспериментальные исследования Е.С. Лебедевой (1979), согласно которым увеличение  $Q_T$  в легких при сохраненном тоне сосудистого русла является главным гемодинамическим механизмом в оптимизации газообмена в легких. Увеличение  $Q_T$  обеспечивается за счет «физиологического резерва». Нельзя исключить, что указанная перестройка легочного кровотока при увеличенной альвеолярной вентиляции способствует значительному уменьшению распределительных нарушений и нормализации  $V_A/Q_T$ . По-видимому, у исследуемых больных роль указанного компонента легочного шунта была значительной.

Таблица 3. Корреляционная зависимость между оксигенацией крови в легких и величиной  $Q_S/Q_T$  и общей диффузией  $O_2$  (ДЛ) в легких после эпидуральной анальгезии

Показатели	$Q_S/Q_T$ (%)	ДЛ (% от должной величины)
$PaO_2$ , мм.рт.ст.	-0,29	-0,07
$Q_{VA}/Q_T$ , %	+0,31	-0,22

Это дает нам основание считать, что влияние эпидуральной анальгезии на функцию легочного дыхания носит многокомпонентный характер. Улучшение кислородного обмена в легких обеспечивается одновременным воздействием анальгезии на вентиляцию и легочный кровоток. В итоге улучшение оксигенации крови в легких происходит за счет уменьшения альвеолярного шунта и распределительных нарушений.

При использовании первого варианта АИА отсутствие боли отмечали 46% больных, при втором – 87%. Продолжительность анальгезии составила 2-3 ч. при первом варианте АИА и 6-8 ч. при втором соответственно. Ощущение «облегчения» дыхания наблюдали у 80% больных, которым проводилась АИА в чистом виде и у 85% больных, при сочетании АИА с анальгетиком. Как свидетельствуют результаты исследования при 1 и 2 вариантах АИА наблюдалось увеличение общей и альвеолярной вентиляции, отмечена умеренная бронходилатация. Об этом свидетельствует существенное увеличение  $O_{FV}^1$  при пневмотахометрии. (табл. 4).

Таблица 4. Влияние иглорефлексоанальгезии на газообмен в легких

Показатель	I вариант			II вариант		
	Количество больных	Этап исследования		Количество больных	Этап исследования	
		I M±σ	II M±σ		I M±σ	II M±σ
$PaO_2$ , мм.рт.ст.	11	62,0±0,07	65,0±0,05*	14	65,0±0,09	71,0±0,07*
$PaCO_2$ , мм.рт.ст.	11	37,8±1,15	36,0±1,22	14	37,0±0,36	36,7±0,49
$Q_{VA}/Q_T$ , %	11	19,8±0,08	14,7±0,07*	14	20,3±1,15	14,1±1,27*
$Q_S/Q_T$ , %	9	14,7±2,03	12,0±3,17	7	14,8±0,15	11,2±0,19*
ДО, мл	11	400±2,21	432±3,26*	14	396±2,39	438±3,14*
$V_A$ , л/мин	11	4,0±0,05	4,3±0,07*	14	4,1±0,08	4,5±0,09*
$V_A/Q_T$ , ед.	11	0,70±2,56	0,74±3,29	14	0,71±0,05	0,80±0,08*
ФМП/ДО%	11	51,0±1,16	42,0±1,07*	14	52,0±1,92	41,0±2,01*
ДЛ, % должн.	11	73,0±0,06	73,0±0,03	8	71,0±1,16	69,0±1,32
$O_{FV}^1$ , % должн.	11	60,0±0,14	64,0±0,27*	14	56,0±0,87	62,0±0,63*
Выдох, л/с	11	4,0±0,09	4,2±0,04*	14	3,8±0,06	4,1±0,9*

Примечание: \* – достоверные различия

При этом объем легочного кровотока существенно не изменялся, но увеличивалось  $PaO_2$  и уменьшалась общая венозная примесь. При этом разность величин двух последних показателей только при втором варианте АИА превышает среднюю ошибку разности более чем в 2,5 раза (табл. 5).

Таблица 5. Корреляционная зависимость между оксигенацией крови в легких и величиной  $Q_S/Q_T$  и общей диффузией  $O_2$  (ДЛ) после иглорефлексоанальгезии

Показатели	$Q_S/Q_T$ (%)		ДЛ (% от должной величины)	
	I этап	II этап	I этап	II этап
$PaO_2$ , мм.рт.ст.	-0,17	-0,73	-0,09	-0,11
$Q_{VA}/Q_T$ , %	+0,32	+0,68	-0,26	+0,07

Это дало нам основание считать, что вероятность ошибки не более 5% различия средних величин  $PaO_2$  и  $Q_{VA}/Q_T$  у этих больных не случайны. Дальнейший анализ полученных данных подтвердил это мнение. Оказалось, что снижение венозной примеси, особенно при втором варианте АИА, в значительной степени связано с уменьшением альвеолярного шунтирования крови. Это подтверждено более существенным снижением  $Q_S/Q_T$  и наличием у этих больных прямой корреляционной зависимости между  $Q_{VA}/Q_T$  с одной стороны и  $Q_S/Q_T$  – с другой. Согласно полученным результатам исследований, АИА в послеоперационном периоде у больных распространенным перитонитом в пожилом и старческом возрасте в первом варианте ограничена по времени и не обеспечивает необходимый анальгетический эффект. В то же время комбинация АИА с кеторолаком длительное время оказывает положительное влияние на оксигенацию крови в легких. Увеличение объема альвеолярной вентиляции под влиянием указанного метода анальгезии способствует уменьшению числа неventилируемых, но перфузируемых альвеол. Примечателен тот факт, что анальгетический эффект при втором варианте АИА отмечен у половины больных, а субъективное ощущение «облегчения» дыхания и улучшение показателей легочного дыхания у большинства исследуемых. В этой связи улучшение газообмена в легких при указанном способе анальгезии нельзя объяснить только устранением послеоперационной боли. Логично считать, что в основе улучшения функции легочного дыхания под влиянием АИА в сочетании с кеторолаком лежат более сложные механизмы, способные устранить расстройства жизненно важных функций в послеоперационном периоде. Поэтому сочетанное использование АИА и нестероидных противовоспалительных средств следует рассматривать не только как метод устранения болевого синдрома, но и как компонент интенсивной терапии послеоперационной дыхательной недостаточности.

## Выводы

1. Послеоперационное обезбоживание наркотическими анальгетиками у гериатрического контингента больных распространенным перитонитом, несмотря на дешевизну данного метода послеоперационного обезбоживания, ухудшает оксигенацию крови в легких за счет увеличения альвеолярного шунта и распределительных нарушений вентиляции и кровотока. Целесообразность его применения у больных пожилого и старческого возраста следует считать сомнительной.
2. Учитывая достаточный анальгетический эффект эпидуральной анальгезии и возможность ее воздействия на различные компоненты общей венозной примеси, указанный способ послеоперационного обезбоживания необходимо признать наиболее показанным у гериатрического контингента больных.
3. Акупунктурная иглорефлексоанальгезия в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами у больных старше 60 лет наряду с устранением болевого синдрома улучшает оксигенирующую функцию легких и является компонентом интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности у больных старших возрастных групп.

## Литература

1. Гомон М.Л., Шапринский В.О. Послеоперационная антиноцицептивная протекция в комплексе лечения хирургических больных абдоминального профиля // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №7(62). – С. 95-99.
2. Горобец Е.С. Подходы к современному послеоперационному обезболиванию // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2007. – №1. – С. 26-30.
3. Горобец Е.С., Гаряев Р.В. О проблеме послеоперационного обезбоживания и перспективах его совершенствования // Consilium Medicum. – 2006. – Т.8. – №7. – С. 61-68.
4. Зубев П.С., Кудыкин М.Н. Обезболивание в послеоперационном периоде // РМЖ. – 2013. – Т.21, №15. – С. 808-809.

5. Киселев И.Л., Скобельдин С.С., Севрюков В.Н. и др. Периоперационное обезбоживание при восстановительных операциях на толстом кишечнике // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2008. – №3. – С. 36-37.
6. Кокоев Э.Б. Кеторолак для послеоперационного обезбоживания // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012. – Т.6, №1. – С. 60-62.
7. Лебедева Е.С., Данилов Л.Н., Аганезов С.А., Ласкин Г.М. Роль изменений гемодинамики малого круга кровообращения в легочном газообмене // Физиологический журнал СССР. – 1979. – Т.65, №6. – С. 881-886.
8. Любошевский П.А., Забусов А.В., Денисенко И.Л. Продленная грудная эпидуральная анестезия в коррекции гипоксии в послеоперационном периоде // Общая реаниматология. – 2008. – №1. – С. 65-70.
9. Пасечник И.Н., Тимашков Д.А., Скобелев Е.И. Послеоперационное обезбоживание: реалии и перспективы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – №7. – С. 62-66.
10. Свиридов С.В., Буткевич А.Ц., Рычкова С.В. и др. Выбор компонентов и методов послеоперационного обезбоживания после обширных абдоминальных операций // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – №5. – С. 50.
11. Трембач В.А. Эпидуральная аналгезия при сочетанной анестезии и как метод послеоперационного обезбоживания хирургических больных пожилого и старческого возраста // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1991 – 24 с.
12. Усович А.К., Волде Т., Сачек М.Г. Профилактика легочных осложнений традиционной холецистэктомии у больных старших возрастных групп // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2008. – №1. – С. 25-29.

### **Информация об авторах**

*Петрова Маргарита Михайловна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: petrova-sigma@yandex.ru

*Петров Владимир Сергеевич* – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник НИЦ, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: petrov-oar@yandex.ru

*Бобринская Ирина Георгиевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: irinabobrinskaja@mail.ru

*Минченкова Валентина Николаевна* – ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: petrova-sigma@yandex.ru

*Николаев Сергей Владимирович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: serg-ago@yandex.ru

УДК 616-053.34-35:611.127.839

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГИПОГЛИКЕМИЮ

© Козлова Л.В.<sup>1</sup>, Иванов Д.О.<sup>2</sup>, Деревцов В.В.<sup>3,4</sup>, Прийма Н.Ф.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, Россия, 103426, Москва, ул. Б. Дмитровка, 26

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>3</sup>Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

<sup>4</sup>Детский центр диагностики и лечения им. Н.А. Семашко, Россия, 119146, Москва, ул. 2-я Фрунзенская, 9

**Резюме:** на основании клинико-anamnestic, физикальных, электрофизиологических, ультразвуковых, статистических методов изучили состояние вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у новорожденных. Установлено, что в возрасте 2-3 сут. жизни у детей значимые: повышение симпатической активности, напряжение истощенных адаптационных ресурсов, частота нарушений реполяризационных процессов в миокарде и внутрижелудочкового проведения, изменения по типу гипертрофической кардиопатии с выраженным нарушением релаксационной и снижением сократительной функций миокарда связаны с неонатальной гипогликемией. В возрасте 1 мес. жизни у детей частота и выраженность клинических проявлений вегетативной дисфункции (избыточная симпатическая активность и высокая частота асимпатикотонической вегетативной реактивности), напряжение истощенных адаптационных резервов, частота номотопных нарушений ритма сердца, нарушений реполяризационных процессов в миокарде и внутрижелудочкового проведения являются результатом неонатальной гипогликемии.

**Ключевые слова:** неонатальная гипогликемия, новорожденные, вегетативная дисфункция, сердце

## ASSESSMENT OF THE STATUS OF THE AUTONOMIC NERVOUS AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS IN NEONATES HAVING SUFFERED FROM HYPOGLYCEMIA

Kozlova L.V.<sup>1</sup>, Ivanov D.O.<sup>2</sup>, Derevtsov V.V.<sup>3,4</sup>, Priyma N.F.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The Council of Federation of the Federal Assembly of the Russian Federation, Russia, 103426, Moscow, B. Dmitrovka St., 26

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia, 194100, St.-Petersburg, Litovskaya St., 2

<sup>3</sup>Federal North-West Medical Research Center, Russia, 197341, St.-Petersburg, Akkuratov St., 2.

<sup>4</sup>Children's center of diagnosis and treatment name N.A. Semashko, Russia, 119146, Moscow, Frunzenskaya St.-2, 9

**Summary:** on the basis of clinic-anamnestic, physical, laboratorial, electrophysiological, ultrasound and statistical methods we studied the status of neonates' autonomic nervous system and cardio-vascular system. It was found that in two- and three-day-old infants a significant increase in sympathetic activity and strain on depleted adaptive reserves, higher frequency of myocardial repolarization defect and intraventricular conduction defect, changes similar to hypertrophic cardiomyopathy with a more intense myocardial relaxation defect and myocardial hypocontractility were related to neonatal hypoglycemia. In one-month-old infants an increase and higher intensity of clinical implications of autonomic dysfunction (excessive sympathetic activity and a higher frequency of asympathicotonic autonomic responsiveness), more intense strain on depleted adaptive reserves, higher frequency of nomotopic cardiac dysrhythmias, myocardial repolarization defect and intraventricular conduction defect result from the earlier neonatal hypoglycemia.

**Key words:** neonatal hypoglycemia, newborns, vegetative dysfunction, heart

## Введение

Известно, что при рождении у детей происходит резкое переключение на самостоятельное образование глюкозы и в дальнейшем концентрация ее в крови поддерживается на относительно постоянном уровне. Создание нормогликемии связано с количеством гликогена, зрелостью процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, а также интегрированностью эндокринного ответа, где значение отводится вегетативной нервной системе [10, 11, 12-14]. Гипогликемия рассматривается как критерий остро сформировавшегося критического состояния [5]. Несмотря на существующие знания и опыт в отношении гипогликемий у новорожденных до настоящего

времени нет тенденции к снижению частоты этого состояния [15, 17-19]. О связи гипогликемии, особенно в первые дни после рождения, с функциональным состоянием центральной нервной и сердечно-сосудистой систем у детей в современной доступной литературе высказаны противоречивые мнения. С нашей точки зрения неонатальная гипогликемия вносит вклад в состояние здоровья новорожденных, а в последующем и более старших детей, которое на протяжении последних лет ухудшается [1].

Целью исследования явилась оценка состояния вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у новорожденных, перенесших гипогликемию.

## Методика

Проведено нерандомизированное, контролируемое, сравнительное, проспективное, когортное исследование. Включение младенцев в группы происходило параллельно с рождения. Критериями включения участников исследования в сравниваемые группы явились наличие неонатальной гипогликемии или ее отсутствие, а также добровольного информированного согласия. Критерием исключения участников исследования явился добровольный отказ законных представителей.

Критерием гипогликемии у новорожденных считали уровень глюкозы менее 2,6 ммоль/л в любые сутки раннего неонатального периода жизни [9-11, 16]. Все дети, имеющие гипогликемию, получали соответствующую терапию.

Набор материала осуществлялся на базе отделения физиологии новорожденных Перинатального центра. В 1 мес. жизни законные представители с детьми приглашались в консультативно-диагностическое отделение Перинатального центра ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Под наблюдением в возрасте 2-3 сут. жизни находились новорожденные, рожденные в исходе осложненных беременностей, перенесшие гипогликемию – 19 (11 мальчиков и 8 девочек) (1 группа) и без таковой – 42 (15 мальчиков и 27 девочек) (2 группа) ребенка. Практически здоровые дети, рожденные в исходе физиологически протекающих беременностей, практически здоровыми матерями, составили 3 группу (25 (12 мальчиков и 13 девочек) пациентов). В 1 мес. жизни под наблюдением остались 83 ребенка, из них 18 (11 мальчиков и 7 девочек) детей 1 группы, 40 (15 мальчиков и 25 девочек) новорожденных 2 группы и 25 (12 мальчиков и 13 девочек) пациентов 3 группы. Все дети были рождены доношенными.

В ходе исследования не произошло смещение запланированных временных интервалов. Получение дополнительных результатов исследования предварительно не запланировано. Нежелательные явления отсутствовали. Существенных ограничений исследования не имелось. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов исследования не зафиксировано.

При рождении у детей 1 группы масса тела составила  $2685,01 \pm 388,23$  г, длина тела –  $48,88 \pm 2,06$  см, что меньше ( $p < 0,05$ ), чем у детей 2 (масса тела –  $2817,27 \pm 484,81$  г, длина тела –  $49,51 \pm 2,2$  см) и 3 (масса тела –  $3315,4 \pm 359,2$  г, длина тела –  $51,12 \pm 2,64$  см) групп. Переходные состояния регистрировались у 89,47% пациентов 1 группы и у 95,24% наблюдаемых 2 группы. Физиологическая максимальная убыль массы тела на 1-2 сут. жизни имела место у 84,21% новорожденных 1 группы и у 71,43% детей 2 группы, при этом максимальная убыль массы тела более 10% у 10,53% и у 4,76% соответственно. Токсическая эритема зафиксирована у 15,79% новорожденных 1 группы и у 11,91% детей 2 группы. Неонатальная желтуха I-II степеней тяжести развилась у 84,21% пациентов 1 группы и у 61,9% детей 2 группы. Внутритробная задержка роста имела место у 73,68% детей 1 группы и у 66,67% детей 2 группы. По результатам общего анализа крови, выполненного у 19 детей 1 группы и у 32 детей 2 группы, полицитемия выявлена у 52,63% и у 28,13%, анемия – у 15,79% и у 34,38% соответственно. Особенности проявления желтухи у детей с гипогликемиями явилось то, что она в раннем неонатальном периоде жизни клинически проявлялась более выражено и сохранялась к 1 мес. жизни у 38,89% новорожденных и у 25% пациентов 2 группы. Атопический дерматит у детей 1 и 2 групп к концу неонатального периода жизни выявлялся с одинаковой частотой (у 6,67% и у 7,25% соответственно). Неонатальный период жизни у детей 3 группы протекал благоприятно.

Состояние вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у детей изучали по результатам клинических осмотров и данных инструментальных методов исследования. Оценивали вегетативный статус и адаптацию [2, 4]. Использовали методы: кардиоинтервалографию, электрокардиографию [6] и эхокардиографию с доплерографией [3].

Объем выборки продиктован критериями включения в исследование, научными и этическими соображениями. Оценивали достоверность различий показателей между группами с

установлением t-критерия Стьюдента в случаях, когда данные исследования подчинялись закону нормального распределения Гаусса (критерий Шапиро-Вилкса,  $p < 0,05$ ). В работе также использовали непараметрические критерии Манна-Уитни, Вилкоксона в случаях, когда данные исследования не соответствовали нормальному закону распределения. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 10.

Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены соответствующими комитетами, в том числе этическим комитетом ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (выписка из протокола №59 от 17 марта 2014 г.). Авторы статьи подтверждают отсутствие какой-либо финансовой поддержки исследования и конфликтов интересов.

## Результаты исследования и их обсуждение

Вегетативный статус у детей. Церебральная ишемия I-II степеней тяжести зафиксирована у 78,95% новорожденных 1 группы и у 78,57% новорожденных 2 группы. По данным нейросонографии кисты сосудистых сплетений имели место у 44,44% детей 1 группы и у 45% детей 2 группы, вунтрикулодилатация – у 22,22% и у 45%, внутрижелудочковые кровоизлияния I степени тяжести – у 22,22% и у 10%, субарахноидальное кровоизлияние – у 11,11% и у 0% соответственно. В клинической картине церебральной ишемии доминировал синдром угнетения ЦНС (у 62,5% новорожденных 1 группы и у 41,38% детей 2 группы). Синдром возбуждения ЦНС у детей 1 группы имел место в 2,76 раз реже, чем у детей 2 группы (у 34,48%).

Вегетативная дисфункция определена у 25% детей 1 группы и у 24,14% детей 2 группы. Проявления вегетативной дисфункции в разной степени выраженности уже в раннем неонатальном периоде жизни были представлены в основном изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, васкулярные расстройства разной степени выраженности в виде нарушений микроциркуляции и периферической гемодинамики, проявлявшиеся изменениями окраски кожи (бледность или покраснение кожных покровов) и характера дермографизма (преобладал «белый» дермографизм), «мраморностью» рисунка кожи и акроцианозом, проходящим цианозом, охлаждением дистальных отделов конечностей, вегетативными пятнами Труссо выявлены у 31,58% детей 1 группы. Нарушения микроциркуляции, сочетавшиеся с лабильностью пульса, изменением звучности кардиальных тонов, функциональным систолическим шумом регистрировались у 42,11% новорожденных 1 группы.

У детей 1 группы в покое симпатическая активность, о чем свидетельствовало среднее значение  $AM_0$ , выше, чем у детей 2 и 3 групп. Избыточная симпатическая активность у детей 1 группы сопровождалась напряжением адаптационно-компенсаторных резервов ( $p < 0,05$ ), о чем говорило высокое среднее значение ИН. В ответ на тилт-тест дети 1 группы не имели адекватной реакции в виде повышения симпатической активности и напряжения адаптационных ресурсов. Несмотря на то, что у них и отмечалось еще большее повышение симпатической активности (значение  $AM_0$  увеличилось ( $p < 0,05$ )) имело место истощение компенсаторных ресурсов (значение ИН уменьшилось) (табл. 1).

Таблица 1. Показатели кардиоинтервалограмм у новорожденных

Показатель	2-3 сут. жизни, $M \pm m$					
	1 группа (n=19)		2 группа (n=42)		3 группа (n=25)	
	в покое	тилт-тест	в покое	тилт-тест	в покое	тилт-тест
$AM_0$	42,75±14,79	43,13±13,26*	39,49±13,66**/κ	37,84±14,55*	38,6±6,22 <sup>†</sup>	43,93±5,53
ИН	584,64±278,86	504,6±256,72*	419,02±272,15**/κ	396,65±266,43	499,6±77,85 <sup>†</sup>	546,02±203,52*
Показатель	1 мес. жизни, $M \pm m$					
	1 группа (n=18)		2 группа (n=40)		3 группа (n=25)	
	в покое	тилт-тест	в покое	тилт-тест	в покое	тилт-тест
$AM_0$	50,8±16,07***	51,3±16,17*	46,45±12,39**/κ	52,24±15,7**/κ	40,42±2,28 <sup>†</sup>	34,92±3,68*
ИН	827,33±255,64	857,7±292,95**/κ	659,1±246,83**/κ	744,3±271,37**/κ	525,97±101,54 <sup>†</sup>	503,98±104,89

Примечание: для значений, отмеченных \* $p < 0,05$  – в ответ на тилт-тест, \*\* $p < 0,05$  – между 1 и 2 группами, <sup>†</sup> $p < 0,05$  – между 2 и 3 группами, \*\*\* $p < 0,05$  – в динамике наблюдения. Где:  $M$  – среднее значение показателя,  $m$  – стандартное отклонение среднего значения показателя,  $n$  – количество пациентов,  $AM_0$  (амплитуда моды) – характеризует симпатическую активность, ИН (индекс напряжения) – характеризует состояние адаптационно-компенсаторных ресурсов

Следовательно, организм новорожденных с неонатальными гипогликемиями, в ответ на воздействующие факторы, не имел возможности адекватного ответа, т.к. адаптационные ресурсы были ограничены.

У детей 1 и 2 групп установлено преобладание симпатикотонии (у 94,74% и у каждого ребенка соответственно), при этом гиперсимпатикотония зафиксирована у 89,47% детей 1 группы и у 85,71% детей 2 группы. Ваготония у детей 1 и 2 групп не отмечалась. Эйтония имела место у 5,26% детей 1 группы и у 9,52% детей 2 группы. У детей 3 группы симпатикотония определялась у 56%, эйтония – у 28%, ваготония – у 16%.

У детей 1 (у 36,84%) и 2 (у 35,71%) групп нормальная вегетативная реактивность выявлялась с одинаковой частотой, но реже, в сравнении с детьми 3 группы (у 60%). Асимпатикотоническая вегетативная реактивность, отражающая истощение адаптационных ресурсов, имела место у 21,05% наблюдаемых 1 группы, у 21,43% детей 2 группы, у 16% детей 3 группы. Гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность, указывающая на напряжение компенсаторных ресурсов, зафиксирована у 21,05% детей 1 группы, у 21,43% обследованных 2 группы, у 24% детей 3 группы.

Исследования Л.А. Сучковой с соавт. [8] показало, что дети с исходной гиперсимпатикотонией относятся к группе риска по развитию вегетативной дисфункции. Г.А. Маковецкая с соавт. [7] отмечают, что асимпатикотонический тип вегетативной реактивности является одним из критериев возникновения вегетативной дисфункции еще в доклиническом ее варианте.

Таким образом, неонатальная гипогликемия на 2-3 сут. жизни у детей связана с выраженным повышением симпатической активности и напряжением истощенных адаптационных ресурсов, т.е. способствует развитию вегетативной дисфункции.

К концу 1-го мес. жизни у детей 1 группы проявления вегетативной дисфункции усилились, стали выявляться чаще, у 50% пациентов. Представлены изменения не только со стороны сердечно-сосудистой системы, но и желудочно-кишечного тракта. Со стороны сердечно-сосудистой системы проявления вегетативной дисфункции сохранялись у 16,67% новорожденных, появились у 66,67% пациентов. Срыгивания, икота, кишечные колики, метеоризм, запоры у детей 1 группы отмечались в каждом втором случае, вызывали их беспокойство.

К этому возрастному периоду жизни у детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 и 3 групп, в покое большее ( $p < 0,05$ ) среднее значение показателя  $AM_0$ , т.е. максимальное, что указывало на выраженную активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. В динамике наблюдения значения показателей  $AM_0$  увеличились у всех детей ( $p < 0,05$ ), но выраженные изменения имели место у детей с неонатальными гипогликемиями в анамнезе. Повышенная симпатическая активность сопровождалась напряжением адаптационно-компенсаторных резервов, о чем говорили большие значения ИН у детей 1 и 2 групп (особенно у детей 1 группы). В динамике наблюдения значения показателей ИН у всех детей увеличились, особенно у детей 1 группы. В ответ на тилт-тест дети 1 группы имели адекватную реакцию, но выявлено избыточное напряжение адаптационно-компенсаторных ресурсов (значение ИН значительно увеличилось) (табл. 1).

У детей 1 и 2 групп сохранялось преобладание симпатикотонии. Гиперсимпатикотония зафиксирована у каждого ребенка 1 и 2 группы. Эйтонической и ваготонической направленности исходного вегетативного тонуса, в сравнении с детьми 3 группы, не зафиксировано. У детей 3 группы симпатикотония определена у 52%, эйтония – у 36%, ваготония – у 12%.

У детей 1 группы асимпатикотоническая вегетативная реактивность (у 33,33%) выявлялась почти в 2 раза чаще, чем у детей 2 группы. У детей 3 группы асимпатикотоническая вегетативная реактивность уже не определялась. У детей 1 группы гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность фиксировалась почти в 2 раза реже (у 22,22%), чем у детей 2 группы и в 1,5 раза реже, чем у детей 3 группы. В остальных случаях выявлялась нормальная вегетативная реактивность.

Таким образом, к концу неонатального периода жизни у детей с гипогликемиями в анамнезе симпатическая активность возрастала еще больше, что проявлялось напряжением истощенных компенсаторных ресурсов (сохранялся высокий процент асимпатикотонической вегетативной реактивности) и сказывалось на адаптационных процессах, что способствовало увеличению частоты и выраженности клинических проявлений вегетативной дисфункции.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных. В раннем неонатальном периоде жизни у детей 1 группы значения: частоты сердечных сокращений меньше, чем у детей 2 группы ( $p < 0,05$ ), но несколько больше, чем у детей 3 группы; амплитуды зубца Р больше ( $p < 0,05$ ), чем у детей 2 группы и меньше ( $p < 0,05$ ), чем у детей 3 группы; ширины зубца Р, длительности интервала PQ и комплекса QRS и у детей 2, 3 групп соответственно сопоставимы; амплитуды зубца Т меньше ( $p < 0,05$ ), чем у детей 2 и 3 групп; длительности интервала QT больше, чем у детей 2 группы и меньше, чем у детей 3 группы. Фазовый анализ структуры длительности интервала QT у детей 1 и 2 групп свидетельствовал о сопоставимых средних значениях

длительности интервалов QT<sub>1</sub>, отражающего фазу возбуждения миокарда желудочков, и длительности интервалов T<sub>1</sub>T, указывающего на состояние фазы прекращения возбуждения миокарда желудочков. Но, значения длительности интервалов QT<sub>1</sub> и T<sub>1</sub>T у детей 1 группы больше, чем у детей 2 группы, что подтверждало нарушение восстановительных процессов в миокарде (p<0,05). В электрической систоле у детей 3 группы фаза прекращения возбуждения миокарда желудочков, преобладала над фазой возбуждения миокарда желудочков (табл. 2).

Таблица 2. Некоторые электрокардиографические показатели у новорожденных

Показатель	2-3 сут. жизни, M±m		
	1 группа (n=19)	2 группа (n=42)	3 группа (n=25)
частота сердечных сокращений, уд/мин	138,84±28,08	145,58±22,56*	136,4±30,32
амплитуда зубца Р, мм	1,44±0,33	1,26±0,5*	1,8±0,3 <sup>?</sup>
ширина зубца Р, с	0,046±0,005	0,046±0,008	0,05±0,006
длительность интервала PQ, с	0,09±0,012	0,087±0,01	0,099±0,01
длительность комплекса QRS, с	0,05±0,008	0,05±0,009	0,05±0,001
амплитуда зубца Т, мм	1,2±0,68	1,31±0,84*	2,1±0,2 <sup>?</sup>
длительность интервала QT, с	0,25±0,04	0,24±0,04	0,26±0,003
длительность интервала QT <sub>1</sub> , с	0,13±0,02	0,12±0,028	0,12±0,003
длительность интервала T <sub>1</sub> T (ширина зубца Т), с	0,13±0,04	0,12±0,03	0,14±0,003
показатель	1 мес. жизни, M±m		
	1 группа (n=18)	2 группа (n=40)	3 группа (n=25)
частота сердечных сокращений, уд/мин	163,13±17,83**	162,61±20,29**	150,4±2,54 <sup>?</sup>
амплитуда зубца Р, мм	1,33±0,61**	1,23±0,43	1,8±0,3 <sup>?</sup>
ширина зубца Р, с	0,049±0,01	0,049±0,01	0,05±0,006
длительность интервала PQ, с	0,09±0,016	0,088±0,014	0,099±0,01
длительность комплекса QRS, с	0,057±0,006	0,05±0,007	0,05±0,001
амплитуда зубца Т, мм	2,13±1,28**	1,92±0,79**	2,2±0,2
длительность интервала QT, с	0,24±0,02	0,24±0,02	0,258 ± 0,003
длительность интервала QT <sub>1</sub> , с	0,13±0,02	0,13±0,02	0,12±0,002
длительность интервала T <sub>1</sub> T (ширина зубца Т), с	0,11±0,03	0,11±0,02	0,134±0,002

Примечание: для значений, отмеченных \*p<0,05 – между 1 и 2 группами, \*p<0,05 – между 2 и 3 группами, \*\*p<0,05 – в динамике наблюдения. Где: М – среднее значение показателя, m – стандартное отклонение среднего значения показателя, n – количество пациентов

У всех детей доминировал синусовый ритм сердца. Так, синусовый ритм сердца определен у 89,47% детей 1 группы, у 90,48% детей 2 группы, у каждого ребенка 3 группы. Миграция водителя ритма сердца по предсердиям зафиксирована у 10,53% детей 1 группы и у 9,52% детей 2 группы. Номотопные нарушения ритма сердца выявлялись у 31,58% пациентов 1 группы и у 42,86% наблюдаемых 2 группы. Синусовые тахикардии/аритмии имели место у 21,05% детей 1 группы и у 28,57% детей 2 группы, синусовые аритмии в пределах нормокардии – у 5,26% и у 14,29% соответственно, синусовые брадикардии/аритмии зафиксированы только у 5,26% детей 1 группы. Нарушения внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса имели место у 21,05% детей 1 группы и у 11,91% новорожденных 2 группы, синдром ранней реполяризации желудочков – у 10,53% и у 19,05%, нарушения обменных процессов в миокарде – у 47,37% и у 47,62% соответственно. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса с уширением деформированного комплекса QRS, рассматриваемая как проявление ишемии, в 1,77 раз чаще фиксировалась у детей 1 группы, чем у детей 2 группы.

Проводя связь между изменениями некоторых электрокардиографических показателей и симпатической активностью установлено, что симпатическая активность у детей 1 группы выше, чем у детей 2 и 3 групп. Однако у детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы, частота сердечных сокращений меньше; амплитуда зубца Р больше; ширина зубца Р, длительность интервала PQ и комплекса QRS сопоставимы соответственно; амплитуда зубца Т меньше, длительность интервала QT больше. Из представленного материала следует, что изменения в функционировании сердечно-сосудистой системы у детей 1 группы связаны не только с симпатической активностью, являются результатом гипоксии.

У детей 1 и 2 групп частота функционирующих фетальных коммуникаций практически сопоставима. Так, функционирующее межпредсердное сообщение имело место у 57,9% детей 1 группы и у 54,76% детей 2 группы, открытый артериальный проток – у 15,79% и у 11,91% соответственно. Прогиб передней створки митрального клапана зафиксирован у 5,26% детей 1 группы и у 9,52% детей 2 группы.

У детей 1 группы имело место меньшее (p<0,05), чем у детей 2 и 3 групп, среднее значение конечно-диастолического размера левого желудочка. Меньшим оказалось и среднее значение



левого желудочка свидетельствует о нарушении релаксационной способности миокарда. Изменение внутрисердечной гемодинамики оказывало отрицательное влияние на системный кровоток, способствовало снижению кровоснабжения органов и тканей, усугубляя гипоксические изменения в них. Необходимо отметить, что нарушение релаксационной способности миокарда в сочетании с изменением внутрисердечного кровотока могут приводить к ухудшению кровоснабжения миокарда.

Выявленные изменения у детей 1 группы, в большей степени касаются биохимизма клеток сердца, приводя к снижению содержания макроэргических соединений в миоцитах. Со временем из-за снижения сократительной функции и увеличения остаточного объема крови, возможно, произойдет расширение полости и истончение миокарда. Учитывая то, что внутриутробно правые отделы сердца имеют гораздо меньшую нагрузку, изменения в основном касаются левых отделов, прослеживаются схожие общие черты с гипертрофической кардиопатией. Однако у новорожденных крайне сложно проведение дифференциального диагноза между функциональными и структурными нарушениями в миокарде. Следовательно, гипогликемия у новорожденных оказывает отрицательное воздействие на сердце с развитием каскада метаболических нарушений, снижающих функциональную способность миокарда.

В 1 мес. жизни у детей 1 группы значения: частоты сердечных сокращений сопоставимо с аналогичным показателем у детей 2 группы и больше ( $p < 0,05$ ), чем у детей 3 группы; амплитуды зубца Р больше, чем у детей 2 группы и меньше ( $p < 0,05$ ), чем у детей 3 группы; ширины зубца Р, длительности интервала PQ, комплекса QRS и у детей 2 и 3 групп сопоставимы соответственно; амплитуды зубца Т больше ( $p < 0,05$ ), чем у детей 2 группы и меньше, чем у детей 3 группы; длительности интервала QT и у детей 2 группы сопоставимо, и меньше, чем у детей 3 группы. Фазовый анализ длительности интервалов QT у детей 1 и 2 групп свидетельствовал о преобладании длительности интервалов QT<sub>1</sub> над длительностью интервалов T<sub>1</sub>T, что подтверждало нарушение восстановительных процессов в миокарде. В тоже время у детей 3 группы длительность интервала T<sub>1</sub>T преобладала над длительностью интервала QT<sub>1</sub> (табл. 2).

Проводя связь между изменениями некоторых электрокардиографических показателей и симпатической активностью установлено, что симпатическая активность у детей 1 группы выше, чем у детей 2 и 3 групп. Однако у детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы, значения: частоты сердечных сокращений сопоставимы; амплитуды зубца Р больше; ширины зубца Р, длительности интервала PQ сопоставимы соответственно; длительности интервала QRS больше; амплитуды зубца Т больше; длительности интервалов QT, QT<sub>1</sub>, T<sub>1</sub>T сопоставимы соответственно (табл. 5).

У всех детей доминировал синусовый ритм сердца. Так, синусовый ритм сердца фиксировался у 94,44% детей 1 группы, у 95% детей 2 группы, у каждого ребенка 3 группы. Миграция водителя ритма сердца по предсердиям имела место у 5,56% детей 1 группы и у 5% детей 2 группы. В динамике неонатального периода жизни миграция водителя ритма сердца по предсердиям регистрировалась реже у детей 1 и 2 групп. Номотопные нарушения ритма сердца у детей 1 группы стали отмечаться чаще, выявлялись у 38,89% (у 30% детей 2 группы). Синусовые тахикардии/аритмии имели место у 27,78% детей 1 группы и у 25% детей 2 группы, синусовые аритмии в пределах нормокардии – у 11,11% и у 5% соответственно, синусовые брадикардии/аритмии зафиксированы только у 2,5% детей 2 группы. Отметим, что у детей 1 группы возросла частота синусовых аритмий в пределах нормокардий, они стали более выраженные, т.е. преобладали аритмии II и III степеней. Нарушения внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса имели место у 16,67% новорожденных 1 группы и у 5% новорожденных 2 группы, синдром ранней реполяризации желудочков – у 5,56% и у 20%, нарушения обменных процессов в миокарде – у 77,78% и у 67,5% соответственно.

В динамике наблюдения у детей 1 и 2 групп электрокардиографические данные характеризовались однотипностью изменений. Так, у детей 1 группы значения: частоты сердечных сокращений увеличилось; амплитуды зубца Р, длительности интервала QT уменьшились; амплитуды зубца Т увеличилось; ширины зубца Р и длительности интервала PQ не изменились; длительности интервала QRS увеличилось; длительности интервала QT<sub>1</sub> не изменилось; длительности интервала T<sub>1</sub>T уменьшилось (табл. 2).

Проводя связь между изменениями некоторых электрокардиографических показателей и симпатической активностью у детей в динамике неонатального периода жизни можно отметить следующее. Рост симпатической активности у детей 1 группы в 1,15 раз выше, чем у детей 2 группы и в 4,42 раза выше, чем у детей 3 группы, т.е. максимальный у детей 1 группы (табл. 1). Значения некоторых электрокардиографических показателей, как частота сердечных сокращений, амплитуда зубца Р, длительность интервала QT у детей 1 группы уменьшились значительно, чем у детей 2 группы. Однако у детей 1 и 2 групп связи изменения скорости внутрисердечного, предсердножелудочкового проведения с симпатическими влияниями не установлено. Среднее

значение длительности комплекса QRS, характеризующего скорость внутрижелудочкового проведения, у детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы, увеличилось (следствие гипоксического поражения). Более выраженное увеличение среднего значения амплитуды зубца Т у детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы, указывало на нарушение обменных процессов в миокарде (табл. 2).

Таким образом, неонатальная гипогликемия у детей на 2-3 сут. жизни связана с большей частотой и выраженностью нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности, а также нарушений реполяризационных процессов в миокарде и внутрижелудочкового проведения, утолщения межжелудочковой перегородки, нарушений релаксационной и снижением сократительной функций миокарда левого желудочка. К концу неонатального периода жизни именно у этих детей наблюдали ухудшение выявленных изменений в виде увеличения частоты и выраженности нарушений регуляции сердечной деятельности, роста частоты нарушений функции автоматизма и проводимости, реполяризационных процессов в миокарде.

## Вывод

Компенсированная гипогликемия, перенесенная в раннем неонатальном периоде жизни, у новорожденных связана с частотой: вегетативной дисфункции в виде избыточной симпатической активности; напряжения истощенных адаптационных ресурсов; нарушений функций автоматизма, проводимости, обменных процессов, релаксационной способности и снижения сократительной функции миокарда левого желудочка, утолщения межжелудочковой перегородки.

## Литература

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации // Педиатрия. – 2012. – Т.91, №3. – С. 9-14.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
3. Воробьев А.С. Амбулаторная эхокардиография у детей. – СПб: СпецЛит, 2010. – 543 с.
4. Деревцов В.В. Состояние здоровья и адаптационно-резервные возможности у новорожденных от матерей с анемиями в динамике первого года жизни: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Смоленск, 2011. – 20 с.
5. Иванов Д.О. Руководство по перинатологии. – СПб: Информ-Навигатор, 2015. – 1216 с.
6. Школьникова М.А., Ковалева И.А., Леонтьева И.В. Синкопальные состояния у детей. – М.: Ассоциация детских кардиологов, 2016. – 460 с.
7. Маковецкая Г.А., Захарова Л.И., Фролова И.И. Состояние вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, родившихся у женщин с проявлением фетоплацентарной недостаточности на фоне кардиальной патологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – Т.40, №6. – С. 30.
8. Сучкова Л.А., Михайлова Г.С., Павлов С.Б. Нарушения вегетативной регуляции у плодов и новорожденных как фактор риска развития вегетативной дистонии у детей // Материалы IX съезда педиатров России. – М., 2001. – С. 559-560.
9. Alkalay A.L., Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. et al. Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns // American Journal of Perinatology. – 2006. – V. 23, N2. – P. 115-119.
10. Anderson D.M., Kliegman R.M. The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotising enterocolitis // American Journal of Perinatology. – 1991. – N8. – P. 62-67.
11. Cornblath M., Hawdon J.M., Williams A.F., Aynsley-Green A., Ward-Platt M. P., Schwartz R. Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycaemia: Suggested Operational Thresholds // Pediatrics. – 2000. – V.105, N5. – P. 1141-1145.
12. Fowden A.L., Mundy L., Silver M. Developmental regulation of glucogenesis in the sheep fetus during late gestation // The Journal of Physiology. – 1998. – N508. – P. 937-947.
13. Girard J. Metabolic adaptations to change of nutrition at birth // Biology of the Neonate. – 1990. – V.58, N1. – P. 3-15.
14. Hay W.W.Jr. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose // The Journal of Physiology. – 2006. – N 572. – P. 17-24.
15. Hewitt V., Watts R., Robertson J., Haddow G. Nursing and midwifery management of hypoglycaemia in healthy term neonates // International Journal of Evidence-Based Healthcare. – 2005. – V.3, N7. – P. 169-205.
16. Koh T.H., Eyre J.A., Aynsley-Green A. Neonatal hypoglycaemia – the controversy regarding definition // Archive of Disease in Childhood. – 1988. – N63. – P. 1386-1398.

17. Meiri A., Dorval V.G., Nuyt A.M. Hypoglycemia in term newborns with a birth weight below the 10th percentile // Journal of Paediatrics and Child Health. – 2010. – V.15, N5. – P. 271-275.
18. Osier F.H., Berkley J.A., Ross A., Sanderson F., Mohammed S., Newton C.R. Abnormal blood glucose concentrations on admission to a rural Kenyan district hospital: prevalence and outcome // Archive of Disease in Childhood. – 2003. – V.88, N7. – P. 621-625.
19. Pal D.K., Manandhar D.S., Rajbhandari S. et al. Neonatal hypoglycaemia in Nepal 1. Prevalence and risk factors // Archive of Disease in Childhood. – 2000. – N82. – P. 46-51.

### **Информация об авторах**

*Козлова Людмила Вячеславовна* – доктор медицинских наук, профессор, заместитель председателя Комитета Совета Федерации по социальной политике. E-mail: LVKozlova@senat.gov.ru

*Иванов Дмитрий Олегович* – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный неонатолог МЗ РФ, и.о. ректора ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрав России. E-mail: doivanov@yandex.ru

*Деревцов Виталий Викторович* – докторант ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Врач-педиатр, детский кардиолог Детского центра диагностики и лечения им. Н.А. Семашко. E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com

*Прийма Николай Федорович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: nikpriima@rambler.ru.

УДК 612.111.6:616.831-005-08

## **КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ И СООТНОШЕНИЯ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ В МЕМБРАНЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**© Суняйкина О.А., Шульгинова А.А., Быстрова Н.А., Хорлякова О.В.**

*Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3*

*Резюме:* цель исследования – установление клинико-лабораторной эффективности Глутоксима в коррекции нарушений содержания белково-липидного спектра эритроцитов при I и II стадии дисциркуляторной энцефалопатии на фоне гипертонической болезни II стадии. При обследовании 48 пациентов, поровну разделенных на 4 группы, изучены параметры структурно-функциональных свойств эритроцитов до и после базовой фармакотерапии, включавшей Эналаприл, Кавинтон, Актовегин и Церетон. Пациенты 2-й и 4-й групп дополнительно получали иммуномодулятор Глутоксим.

Установлены значительные изменения содержания и соотношения белков и липидов мембраны эритроцитов, ответственных за структурообразование, архитектуру, стабилизацию, формообразование и гибкость мембраны, внутриклеточный метаболизм, что привело к нарушению функциональных свойств эритроцитов уже на ранней стадии развития заболевания. Использование в лечении Глутоксима оказалось более эффективным по сравнению с базовой фармакологической терапией.

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии до начала лечения установлено нарушение соответственно 84,1% и 93,2% лабораторных параметров структурно-функциональных свойств эритроцитов, из которых 65,9% показателей у больных с обеими стадиями заболевания оказались одинаковыми по величине и по направленности изменений, еще 19,5% идентичны по направленности. Использование в лечении дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадии базовой фармакотерапии нормализует и корригирует соответственно 83,8% и 65,9% измененных до лечения показателей функционально-структурных свойств эритроцитов. Включение Глутоксима более эффективно, так как увеличивает эти параметры до 91,9% и 92,7%.

*Ключевые слова:* дисциркуляторная энцефалопатия, коррекция нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов

## **CORRECTION OF MAINTENANCE AND CORRELATION DISORDERS OF PROTEINS AND LIPIDS IN ERYTHROCYTE'S MEMBRANE DURING DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY ON DIFFERENT STAGES OF DISEASE**

**Sunyakina O.A., Shulginova A.A., Bystrova N.A., Horlyakova O.V.**

*Kursk State Medical University, Russia, 305004, Kursk, K. Marx St., 3*

*Summary:* the aim of the study was to establish clinical and laboratory effectiveness of Glutoxim in the correction of protein-lipid maintenance disorders of erythrocytes on I and II stages of dyscirculatory encephalopathy on the background of II stage hypertonic disease. During a checkup of 48 patients, equally separated into 4 groups, were studied the parameters of structural-functional properties of erythrocytes before and after basic pharmacotherapy, what included Enalapril, Cavintonum, Actovegin and Cereton. Patients from 2 and 4 groups were additionally administered immunomodulator Glutoxim.

Significant changes of maintenance and correlation of proteins and lipids in erythrocyte membrane, responsible for structure formation, architectonics, stabilization, shaping and flexibility of membrane, intercellular metabolism were established that led to disorders of functional properties of erythrocytes on early stage of the disease. Glutoxim proved to be more effective in comparison with basic pharmacological therapy.

In patients with I and II stages of dyscirculatory encephalopathy before beginning of treatment we established disorders of accordingly 84.1% and 92.1% laboratory structural and functional parameters of erythrocyte properties, from which 65.9% of indices were identical in the quantity and direction of changes in the patients with both stages of the disease and in 19.5% of patients they were identical in direction. The use of basic pharmacotherapy in the treatment of I and II stages of dyscirculatory encephalopathy normalizes and correlates accordingly 83.8% and 65.9% of changed indices of structural and functional properties of erythrocytes before treatment. Inclusion of Glutoxim is more effective, because it increases these parameters up to 91.9% and 92.7%

*Key words:* dyscirculatory encephalopathy, correction of erythrocyte's structural-functional disorders

## Введение

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП; син., хроническая ишемия головного мозга, хроническое цереброваскулярное заболевание, хроническая недостаточность мозгового кровообращения и др.) является одной из самых распространенных патологий среди взрослых в неврологической практике, в связи с чем совершенствование представлений о патогенезе ДЭП имеет большое значение для выбора приоритетных направлений фармакологической коррекции нарушений [2, 3].

Если в патогенезе данного заболевания ведущую роль играют артериальная гипертензия и атеросклероз, а в свою очередь в их формировании, развитии и разрешении не последнюю роль играют иммунные нарушения, то, кроме устранения возникновения микроангиопатий, как проявления артериальной гипертонии, коррекции эндотелиальной дисфункции, оксидантного стресса, обеспечения нейропротекции, на повестку дня выступает применение иммуномодуляторов для устранения иммунных нарушений, в первую очередь на ранних стадиях заболевания [1-4, 8].

Кроме того, с учетом немногочисленных литературных данных, определенную роль при развитии ДЭП играют нарушения структурно-функциональных свойств эритроцитов, что связано с тем, что эритроцит в процессе своей жизнедеятельности выполняет множество функций, основными из которых являются: газотранспортная, буферная, транспортная, питательная, защитная, гуморальная, гомеостатическая, иммунная, участие в метаболизме катехоламинов, ацетилхолина, ряда лекарственных средств, регуляция сосудистого тонуса, дезинтоксикационная [5, 13].

В литературе недостаточно освещены вопросы о патогенетической роли эритроцитов в возникновении и развитии ДЭП и не изучена возможность фармакологической коррекции этих нарушений на разных стадиях заболевания.

Цель исследования – установление клинико-лабораторной эффективности иммуномодулятора глутоксима в коррекции нарушений содержания белково-липидного спектра эритроцитов при ДЭП I и II стадиях.

## Методика

Обследовано 34 пациентов женского пола и 14 мужского, составивших основную 2-ю группу, в неврологическом отделении БМУ «Курская областная клиническая больница» с ДЭП на фоне гипертонической болезни II стадии по 24 пациента с I и II стадиями ДЭП в возрасте  $50 \pm 5$  лет. Кроме того, изучены лабораторные показатели в эритроцитах 15 здоровых доноров ( $52 \pm 2$  года), сформировавших контрольную группу; полученные результаты приняты как условная норма.

Пациенты основной группы после разделения методом случайной рандомизации на 4 подгруппы по 12 человек получали комплексную базовую фармакологическую терапию (БФТ): ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприла малеат (Берлиприл, BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP), Германия) по 10 мг в сутки внутрь; 2) этиловый эфир аповинкаминной кислоты (Бравинтон, Винпоцетин, Винцетин, Кавинтон ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) по 10 мг в 200,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно, капельно; 200 мг Актовегина («Никомед Австрия ГмбХ», Австрия) в виде 5 мл, содержащей 200 мг актовегина, внутривенно, струйно и 1000 мг холина альфосцерата (Церетон; «Сотекс Фармфирма», Россия) внутривенно капельно в 200,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Пациенты 2-й и 4-й подгрупп дополнительно получали препарат иммуномодулирующего действия Глутоксим (ФАРМА ВАМ, Россия) 30 мг в виде 3% раствора 1 мл, внутримышечно. Все препараты больные получали в течение 14 дней. Лечение соответствовало принципам доказательной медицины, все пациенты находились на безнитратной диете.

Критерии включения в основные подгруппы: равномерное распределение по группам пациентов мужского и женского пола, наличие ДЭП на фоне гипертонической болезни II стадии, диагностированной 5 и более лет в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (МОГ, 1999). Критерии исключения: гемодинамически значимые нарушения ритма сердечной деятельности и проводимости; пороки сердца; инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз и прогрессирующая стенокардия или наличие указаний на них в анамнезе; симптоматическая артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность более II ФК в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA); сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе.

Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование по общепринятым стандартам, при этом во всех случаях имела место верификация диагноза ДЭП I и II стадиями. Оценка клинико-лабораторных данных в основной и контрольной группах осуществляли в начале лечения и через 2 нед. после его окончания.

Эритроциты получали из 10 мл гепаринизированной крови, для чего ее отстаивали дважды в 10 мМ Na-фосфатном буфере (рН=7,4), содержащем 0,9% хлорида натрия и 3% декстрана Т-500, в течение 30 минут при температуре 37°C. После этого кровь центрифугировали, после отделения плазмы, эритроцитарную массу подвергали дополнительной очистке на хроматографической колонке через HBS-целлюлозу, после чего определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) [10] и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ) [11]. Мембраны эритроцитов выделяли методом G.T. Dodge (1963), липиды мембран определяли методом тонкослойной хроматографии [6]. Электрофорез белков проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу U.K. Laemmli (1970), белки окрашивали Кумаси голубым R-250.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали общепринятыми методами по содержанию в эритроцитах продуктов деградации полиненасыщенных жирных кислот – производных тиобарбитуровой кислоты (малонового диальдегида – МДА и ацилгидроперекисей – АГП). Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 с применением готовых коммерческих наборов: активность супероксиддисмутазы (СОД) «Bender Medsystems» (Австрия), каталазы «Cayman Chemical» (США). Общую антиокислительную активность (ОАА), определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат – и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Концентрацию стабильных метаболитов оксида азота (Total NO,  $CM_{ON}$ ) выявляли с использованием двух аналитических операций: измерение эндогенного нитрита и превращение нитрата в нитрит с использованием нитрит-редуктазы с последующим измерением общего нитрита по абсорбции азокрасителя в реакции Грисса при длине волны 540 нм с применением набора для ИФА фирмы «R&D» (Англия). Регистрация всех результатов ИФА осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин ( $M$ ), ошибки средней арифметической ( $m$ ) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel, 2010. Существенность различий оценивали по U-критерию. Статистически значимыми считали различия с  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

При ДЭП I стадии до лечения установлено снижение в эритроцитарной мембране уровня  $\alpha$ - и  $\beta$ -спектрина соответственно на 10,7 и 9,0%, анкирина на 25,2%, паллидина на 22,7%, белка полосы 4.5 на 36,4%, дематина на 26,7%, глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназы (Г-3-ФД) на 9,6% при повышении содержания анионтранспортного белка (АТБ) на 9,9%, актина на 17,0%, тропомиозина на 37,7% при нормальном уровне белка полосы 4.1 и глутатион-S-трансферазы (Г-S-T). Проведенная БФТ не влияет на представительность в мембране эритроцитов паллидина и дематина, корректирует, но не до показателей здоровых доноров, содержание актина и нормализует уровень остальных исследованных эритроцитарных белков. Включение Глутоксима в фармакологическую терапию дополнительно нормализует представительность актина и корректирует содержание паллидина и дематина.

У больных со II стадией ДЭП до лечения установлено снижение содержания  $\alpha$ - и  $\beta$ -спектрина соответственно на 14,5 и 9,1%, анкирина на 25,4%, белка полосы 4.1 на 18,6%, паллидина на 25,0%, белка полосы 4.5 на 42,7%, дематина на 26,7%, Г-3-ФД на 18,4% и Г-S-T на 18,8%, повышение уровня АТБ на 13,4%, актина на 17,0% и тропомиозина на 40,9%. Проведенная БФТ нормализовала представительность в мембране эритроцитов анкирина, АТБ, белка 4.1, дематина, актина, Г-3-ФД и Г-S-T, изменяла в сторону значений здоровых доноров содержание остальных мембранных белков. Использование Глутоксима дополнительно нормализует содержание  $\alpha$ -спектрина и тропомиозина (табл. 1).

При поступлении в клинику у больных ДЭП I стадии выявлено снижение в эритроцитарной мембране содержания фосфатидилхолина (ФХ) на 27,1%, фосфатидилэтанолamina (ФЭ) на 18,8%, фосфатидилинозитола (ФИ) на 23,5%, глицерофосфолипидов (ГФЛ – сумма ЛФХ, ФХ, ФЭ, ФС и ФИ) на 9,4%, сфингомиелина (СМ) на 34,6%, фосфолипидов (ФЛ – сумма ГФЛ и СМ) на 12,5%, эфиров холестерина (ЭХ) на 16,3%, холестерина (ХС – сумма холестерина и его эфиров) на 7%, повышение уровня лизофосфатидилхолина (ЛФХ) на 39,0%, триацилглицеролов (ТАГ) на 34,7%, неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) на 24,4%, при нормальном содержании фосфатидилсерина (ФС), холестерина (Х) и моно- и диацилглицеролов (МАГ, ДАГ).

Таблица 1. Белки эритроцитов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) I и II стадии до и после лечения (M±m)

Показатели	1	2	3	4	5	6	7
	Здоровые	ДЭП-1			ДЭП-2		
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
			Церетон+ Актовегин	Церетон+ Актовегин+ Глутоксим		Церетон+ Актовегин	Церетон+ Актовегин+ Глутоксим
α-спектрин	110,8±2,4	98,9±1,9 <sup>*1</sup>	109,7±3,5 <sup>*2</sup>	114,8±4,1 <sup>*2</sup>	94,7±2,4 <sup>*1</sup>	96,1±2,3 <sup>*1,5</sup>	112,5±2,2 <sup>*5,6</sup>
β-спектрин	106,1±2,0	96,6±2,7 <sup>*1</sup>	107,5±2,5 <sup>*2</sup>	106,3±2,1 <sup>*2</sup>	93,3±2,6 <sup>*1</sup>	100,2±2,8 <sup>*1,5</sup>	101,3±1,9 <sup>*1,5</sup>
Анкирин	100,5±1,6	75,2±1,9 <sup>*1</sup>	101,1±3,3 <sup>*2</sup>	104,5±2,9 <sup>*2</sup>	74,9±2,3 <sup>*1</sup>	96,5±2,9 <sup>*5</sup>	98,7±2,4 <sup>*5</sup>
АТБ	153,8±3,6	170,7±4,3 <sup>*1</sup>	151,4±4,5 <sup>*2</sup>	158,8±4,2 <sup>*2</sup>	177,6±3,4 <sup>*1</sup>	150,7±3,1 <sup>*5</sup>	154,3±4,8 <sup>*5</sup>
4.1.	72,4±1,6	72,2±1,9	77,6±3,5	73,1±2,2	88,9±1,9 <sup>*1,2</sup>	75,1±4,0 <sup>*5</sup>	74,1±2,3 <sup>*5</sup>
Паллидин	116,1±2,3	89,8±2,5 <sup>*1</sup>	85,4±2,2 <sup>*1</sup>	92,7±2,8 <sup>*1-3</sup>	87,1±2,3 <sup>*1</sup>	95,2±2,5 <sup>*1,5</sup>	97,3±2,7 <sup>*1,5</sup>
4.5.	96,9±1,5	61,6±2,1 <sup>*1</sup>	87,2±1,7 <sup>*1,2</sup>	86,5±1,4 <sup>*1,2</sup>	55,5±2,3 <sup>*1,2</sup>	80,3±2,4 <sup>*1,5</sup>	84,2±3,0 <sup>*1,5</sup>
Дематин	85,1±2,0	62,4±1,7 <sup>*1</sup>	64,9±2,9 <sup>*1</sup>	74,5±1,9 <sup>*1-3</sup>	62,4±2,6 <sup>*1</sup>	84,9±2,8 <sup>*5</sup>	86,9±2,3 <sup>*5</sup>
Актин	94,0±1,5	113,2±2,2 <sup>*1</sup>	85,2±3,2 <sup>*1,2</sup>	92,5±1,7 <sup>*2,3</sup>	113,3±2,9 <sup>*1</sup>	95,1±2,7 <sup>*5</sup>	93,9±2,0 <sup>*5</sup>
Г-3-ФД	45,0±1,0	40,7±1,5 <sup>*1</sup>	46,0±1,4 <sup>*2</sup>	47,4±2,1 <sup>*2</sup>	36,7±1,4 <sup>*1,2</sup>	44,8±1,3 <sup>*5</sup>	46,1±1,8 <sup>*5</sup>
Тропомоизин	65,6±1,4	105,3±1,89 <sup>*1</sup>	67,6±2,1 <sup>*2</sup>	68,4±3,0 <sup>*2</sup>	111,0±2,7 <sup>*1,2</sup>	75,8±2,5 <sup>*1,5</sup>	68,7±3,1 <sup>*5,6</sup>
Г-S-T	67,4±1,3	66,0±1,6	67,3±1,5	68,2±2,3	54,7±1,5 <sup>*1,2</sup>	65,2±1,8 <sup>*5</sup>	66,9±1,7 <sup>*5</sup>

Примечание: на этой и таблицах 2 и 3 звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны отличия. В этой и таблице 2 единицы измерения показателей – мг%

Использование БФТ нормализует содержание ФЭ, ФИ, ГФЛ, ХС, корригирует, за исключением ТАГ, уровень остальных представителей липидов мембраны эритроцитов, но не до уровня контроля. Применение Глутоксима дополнительно корригирует представительность ТАГ и нормализует содержание всех остальных исследованных липидов (табл. 2).

Таблица 2. Липиды мембраны эритроцитов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) I и II стадии до и после лечения (M±m)

Показатели	1	2	3	4	5	6	7
	Здоровые	ДЭП-1			ДЭП-2		
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
			Церетон+ Актовегин	Церетон+ Актовегин+ Глутоксим		Церетон+ Актовегин	Церетон+ Актовегин+ Глутоксим
ФХ	20,7±1,0	15,1±0,2 <sup>*1</sup>	18,3±0,5 <sup>*1,2</sup>	21,4±0,9 <sup>*2,3</sup>	15,9±0,4 <sup>*1</sup>	16,7±0,5 <sup>*1</sup>	18,0±0,6 <sup>*1,5,6</sup>
ЛФХ	6,4±0,4	10,5±0,4 <sup>*1</sup>	7,9±0,4 <sup>*1,2</sup>	6,9±0,5 <sup>*2,3</sup>	10,0±0,4 <sup>*1</sup>	8,4±0,2 <sup>*1,5</sup>	7,1±0,3 <sup>*5,6</sup>
ФЭ	32,5±0,9	26,4±0,5 <sup>*1</sup>	31,1±0,6 <sup>*2</sup>	33,4±1,4 <sup>*2</sup>	25,5±0,9 <sup>*1</sup>	26,3±0,8 <sup>*1</sup>	29,4±1,0 <sup>*1,5,6</sup>
ФС	29,0±0,5	28,7±0,5	28,3±0,3	30,1±1,2	24,1±0,6 <sup>*1,2</sup>	26,1±0,5 <sup>*1,5</sup>	30,2±1,3 <sup>*5,6</sup>
ФИ	4,4±0,1	3,6±0,1 <sup>*1</sup>	4,4±0,1 <sup>*2</sup>	4,6±0,2 <sup>*2</sup>	3,5±0,2 <sup>*1</sup>	3,9±0,2 <sup>*1</sup>	3,8±0,1 <sup>*1</sup>
ГФЛ	93,0±1,1	84,3±1,3 <sup>*1</sup>	91,0±1,3 <sup>*2</sup>	96,4±2,3 <sup>*2,3</sup>	79,0±1,2 <sup>*1,2</sup>	81,4±1,4 <sup>*1</sup>	88,5±1,9 <sup>*1,5,6</sup>
СМ	13,3±0,4	8,7±0,3 <sup>*1</sup>	11,1±0,4 <sup>*1,2</sup>	13,5±0,4 <sup>*2,3</sup>	8,5±0,2 <sup>*1</sup>	9,8±0,3 <sup>*1,5</sup>	11,4±0,5 <sup>*1,5,6</sup>
ФЛ	106,3±1,8	93,0±1,3 <sup>*1</sup>	102,1±1,3 <sup>*1,2</sup>	109,9±2,1 <sup>*2,3</sup>	82,5±0,9 <sup>*1,2</sup>	91,2±1,1 <sup>*1,5</sup>	99,9±2,0 <sup>*1,5,6</sup>
Х	31,8±1,1	32,1±0,6	31,8±0,5	33,2±1,9	40,8±1,2 <sup>*1,2</sup>	39,5±1,1 <sup>*1</sup>	34,9±1,7 <sup>*1,5,6</sup>
ЭХ	27,1±0,7	22,7±0,8 <sup>*1</sup>	24,1±0,6 <sup>*1,2</sup>	26,9±1,1 <sup>*2,3</sup>	23,2±0,4 <sup>*1</sup>	24,5±0,8 <sup>*1</sup>	26,4±0,5 <sup>*5,6</sup>
ХС	58,9±1,4	54,8±1,2 <sup>*1</sup>	55,9±1,7	60,1±1,5 <sup>*2,3</sup>	64,0±1,7 <sup>*1,2</sup>	64,0±1,6 <sup>*1</sup>	61,3±2,1
ТАГ	13,0±0,8	19,9±0,6 <sup>*1</sup>	18,5±0,6 <sup>*1</sup>	15,7±0,7 <sup>*1-3</sup>	20,0±0,6 <sup>*1</sup>	17,5±0,5 <sup>*1,5</sup>	15,1±0,4 <sup>*1,5,6</sup>
ДАГ+МАГ	11,5±0,7	11,4±0,3	9,9±0,9	10,4±0,7	11,0±0,3	11,4±0,7	10,9±0,6
НЭЖК	3,4±0,1	4,5±0,1 <sup>*1</sup>	3,9±0,2 <sup>*1,2</sup>	3,5±0,06 <sup>*2,3</sup>	4,3±0,2 <sup>*1</sup>	3,9±0,2 <sup>*1,5</sup>	3,5±0,04 <sup>*5,6</sup>
Соотношение фракций липидов							
ЛФХ/ФХ	0,31±0,02	0,7±0,04 <sup>*1</sup>	0,41±0,03 <sup>*1,2</sup>	0,32±0,01 <sup>*2,3</sup>	0,63±0,06 <sup>*1</sup>	0,5±0,02 <sup>*1,5</sup>	0,39±0,03 <sup>*1,5,6</sup>
СМ/ФХ	0,64±0,02	0,58±0,03 <sup>*1</sup>	0,58±0,02 <sup>*1</sup>	0,61±0,03	0,53±0,03 <sup>*1</sup>	0,6±0,02 <sup>*5</sup>	0,63±0,02 <sup>*5</sup>
СМ/ФС	0,46±0,02	0,3±0,02 <sup>*1</sup>	0,39±0,02 <sup>*1,2</sup>	0,45±0,01 <sup>*2,3</sup>	0,35±0,02 <sup>*1</sup>	0,38±0,02 <sup>*1</sup>	0,38±0,01 <sup>*1</sup>
СМ/ФИ	3,0±0,09	2,4±0,1 <sup>*1</sup>	2,5±0,04 <sup>*1</sup>	2,9±0,04 <sup>*2,3</sup>	3,4±0,2 <sup>*1,2</sup>	2,5±0,1 <sup>*1,5</sup>	3,0±0,2 <sup>*6</sup>
СМ/ГФЛ	0,14±0,01	0,1±0,01 <sup>*1</sup>	0,12±0,01	0,14±0,01 <sup>*2</sup>	0,11±0,01 <sup>*1</sup>	0,12±0,01	0,13±0,02
ФХ/ФЭ	0,64±0,04	0,57±0,03	0,62±0,03	0,64±0,04	0,62±0,02	0,63±0,05	0,61±0,03
ФХ/ФС	0,71±0,02	0,53±0,03 <sup>*1</sup>	0,68±0,03 <sup>*2</sup>	0,71±0,03 <sup>*2</sup>	0,66±0,02 <sup>*1,2</sup>	0,64±0,02 <sup>*1</sup>	0,62±0,02 <sup>*1</sup>
ФХ/ФИ	4,7±0,2	4,2±0,2	4,4±0,2	4,7±0,1 <sup>*2</sup>	4,5±0,2	4,3±0,3	4,7±0,2
ХС/ФЛ	0,55±0,01	0,59±0,01 <sup>*1</sup>	0,55±0,01 <sup>*2</sup>	0,55±0,02 <sup>*2</sup>	0,78±0,03 <sup>*1,2</sup>	0,7±0,02 <sup>*1,5</sup>	0,61±0,02 <sup>*1,5,6</sup>
Х/ЭХ	1,17±0,2	1,41±0,1 <sup>*1</sup>	1,32±0,07 <sup>*1</sup>	1,23±0,05 <sup>*2</sup>	1,76±0,2 <sup>*1,2</sup>	1,61±0,1 <sup>*1</sup>	1,32±0,1 <sup>*5,6</sup>

До лечения у больных ДЭП II стадии выявлено снижение содержания ФХ, ФЭ, ФС, ФИ, ГФЛ, СМ, ФЛ и ЭХ соответственно на 23,2; 21,5; 16,9; 20,5; 15,1; 36,1; 22,4 и 14,4%, повышение уровня ЛФХ, Х, ХС, ТАГ и НЭЖК соответственно на 36,0; 22,1; 8,0; 35,0 и 20,9%, при нормальном содержании суммы МАГ и ДАГ. Применение БФТ корректирует в сторону контроля содержание ЛФХ, ФС, СМ, ФЛ, ТАГ и НЭЖК, не влияя на предстательность остальных исследованных липидов мембраны эритроцитов. Включение в фармакологическую терапию Глутоксима дополнительно нормализует уровень ЛФХ, ФС, ЭХ, ХС и НЭЖК и корректирует содержание остальных липидов, не влияя на уровень ФИ (табл. 2).

При анализе соотношения изученных липидных фракций мембраны эритроцитов выявлено, что до лечения при ДЭП I стадии повышается соотношение ЛФХ/ФХ, ХС/ФЛ и Х/ЭХ, но снижается отношение СМ/ФХ, СМ/ФС, СМ/ФИ, СМ/ГФЛ и ФХ/ФС. После БФТ нормализуется соотношение СМ/ГФЛ, ФХ/ФС, ФХ/ФИ, ХС/ФЛ и корректируется в сторону контрольных показателей отношение ЛФХ/ФХ и СМ/ФС. Применение Глутоксима дополнительно нормализует соотношение ЛФХ/ФХ, СМ/ФХ, СМ/ФС, СМ/ФИ и Х/ЭХ (табл. 2).

При ДЭП II стадии установлено повышение соотношение ЛФХ/ФХ, СМ/ФИ, ХС/ФЛ, Х/ЭХ и снижение СМ/ФХ, СМ/ФС, СМ/ГФЛ. После базовой фармакотерапии нормализуется соотношение СМ/ФХ и СМ/ГФЛ, корректируется в сторону контрольных показателей ЛФХ/ФХ, ХС/ФЛ, снижается ниже нормы соотношение СМ/ФИ. Применение Глутоксима дополнительно нормализует соотношение СМ/ФИ, Х/ЭХ и корректирует ЛФХ/ФХ и ХС/ФЛ (табл. 2).

У больных ДЭП I стадии до начала лечения в эритроцитах установлена активация процессов пероксидации (повышение концентрации МДА и АГП в 4,8 и 4,7 раз), снижение факторов антиоксидантной защиты: ОАА, активности СОД и каталазы соответственно в 1,3; 1,5 и 2,0 раз. Кроме этого, установлено повышение уровня СМ<sub>ОН</sub> в 2,1 раза и снижение сорбционной способности мембраны эритроцитов (снижение СЕГ и ССЭ в 1,6 и 1,7 раз). Проведенная БФТ корректировала в сторону показателей здоровых доноров ССЭ, концентрацию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нормализовала остальные исследованные показатели метаболической активности эритроцитов. Включение в фармакологическую терапию Глутоксима дополнительно корректировало уровень МДА (табл. 3).

Таблица 3. Метаболические показатели эритроцитов при дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) I и II стадии до и после лечения (M±m)

Показатели	1	2	3	4	5	6	7
	Здоровые	ДЭП-1			ДЭП-2		
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
			Церегон+ Актовегин	Церегон+ Актовегин+ Глутоксим		Церегон+ Актовегин	Церегон+ Актовегин+ Глутоксим
МДА, ммоль/л	0,31±0,02	1,5±0,07* <sup>1</sup>	0,77±0,06* <sup>1,2</sup>	0,61±0,04* <sup>1-3</sup>	1,7±0,1* <sup>1</sup>	1,1±0,2* <sup>1,5</sup>	0,74±0,09* <sup>1,5,6</sup>
АГП, усл. ед.	0,18±0,01	0,84±0,06* <sup>1</sup>	0,5±0,04* <sup>1,2</sup>	0,6±0,07* <sup>1,2</sup>	0,9±0,03* <sup>1</sup>	0,7±0,04* <sup>1,5</sup>	0,44±0,03* <sup>1,5,6</sup>
ОАА, %	31,1±0,8	23,7±0,8* <sup>1</sup>	32,0±1,1* <sup>2</sup>	33,4±1,8* <sup>2</sup>	24,8±0,8* <sup>1</sup>	30,7±0,7* <sup>5</sup>	32,5±2,4* <sup>5</sup>
СОД, усл. ед.	19,2±0,7	13,2±0,5* <sup>1</sup>	19,0±0,9* <sup>2</sup>	21,5±1,4* <sup>2</sup>	13,4±0,5* <sup>1</sup>	15,2±0,4* <sup>1,5</sup>	19,7±0,9* <sup>5</sup>
Каталаза, мкат/л	9,6±0,3	4,8±0,2* <sup>1</sup>	9,3±0,3* <sup>2</sup>	9,9±0,3* <sup>2</sup>	4,9±0,2* <sup>1</sup>	7,4±0,2* <sup>1,5</sup>	9,2±0,3* <sup>5</sup>
СМ <sub>НО</sub> , ммоль/л	2,3±0,2	4,9±0,2* <sup>1</sup>	2,2±0,2* <sup>2</sup>	2,4±0,1* <sup>2</sup>	4,8±0,2* <sup>1</sup>	5,1±0,2* <sup>1</sup>	4,5±0,2* <sup>1,5,6</sup>
СЕГ, 10 <sup>-12</sup> г/эр.	1,6±0,1	1,0±0,05* <sup>1</sup>	1,8±0,1* <sup>2</sup>	1,9±0,2* <sup>2</sup>	1,0±0,04* <sup>1</sup>	1,1±0,07* <sup>1</sup>	1,3±0,04* <sup>1,5,6</sup>
ССЭ, %	32,6±0,8	19,6±0,6* <sup>1</sup>	24,2±0,9* <sup>1,2</sup>	25,3±1,1* <sup>1,2</sup>	19,4±0,5* <sup>1</sup>	20,8±0,2* <sup>1</sup>	25,8±2,2* <sup>1,5,6</sup>

На момент поступления пациентов со II стадией ДЭП в клинику в эритроцитах установлено повышение концентрации МДА и АГП в 5,5 и 5,0 раз, снижение ОАА, активности СОД и каталазы соответственно в 1,3; 1,4 и 2,0 раз, повышение уровня СМ<sub>ОН</sub> в 2,1 раза и снижение СЕГ и ССЭ в 1,7 раз. Применение БФТ нормализовало ОАА, корректировало в сторону уровня здоровых доноров параметры ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов, при этом сорбционные показатели и содержание СМ<sub>ОН</sub> остались без изменения. Использование Глутоксима

дополнительно нормализовало активность каталазы и СОД и корригировало остальные исследованные параметры метаболизма эритроцитов (табл. 3).

Резюмируя полученные данные можно констатировать, что из 33 исследованных параметров структурно-функциональных свойств эритроцитов у пациентов с I и II стадией ДЭП до начала лечения оказались измененными от значений здоровых доноров соответственно 84,1% и 93,2% показателей, из которых 65,9% параметров у больных с обеими стадиями ДЭП оказались одинаковыми по величине и по направленности изменений, еще 19,5% идентичны по направленности. Следует отметить, что при ДЭП II стадии содержание белков полосы 4.1, Г-S-T, липидной фракции (ФС) оказалось сниженным, а X повышенным, при их нормальном уровне при заболевании I стадии. Кроме этого, разнонаправленным оказалось содержание ХС и соотношение СМ/ФИ, сниженным на ранней стадии ДЭП и повышенным при более поздней (табл. 4).

Таблица 4. Фармакологическая эффективность различных сочетаний препаратов при дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) I и II стадии

№ п/п	Схемы фармакологической терапии	Измененные показатели структурно-функциональных свойств эритроцитов до лечения, %	Из них после проведения коррекции, %		
			нормализованы	корригированы	не изменены
ДЭП I стадии					
1	Церетон, Актовегин	84,1	48,6	35,2	16,2
2	Церетон, Актовегин, Глутоксим		64,9	27,0	8,1
ДЭП II стадии					
1	Церетон, Актовегин	93,2	22,0	43,9	34,1
2	Церетон, Актовегин, Глутоксим		51,2	41,5	7,3

### Обсуждение результатов исследования

Полученные данные свидетельствуют о значительных изменениях со стороны белков, ответственных за структурообразование и стабилизацию мембраны эритроцитов ( $\alpha$ - и  $\beta$ -спектрин, дематин – основные белки цитоскелета, анкирин, белок полосы 4.1, паллидин), формообразование и гибкость мембраны (актин, тропомиозин), внутриклеточный метаболизм (Г-3-ФД, Г-S-T, белок полосы 4.5). Изменение содержания и соотношения липидного спектра, в первую очередь, снижение содержания мембранных ГФЛ и СМ, составляющих основу двойного липидного каркаса клеточной мембраны и играющих основную роль в упорядочивании белковых макромолекул и нормальном метаболизме эритроцитов [12] наряду с изменением архитектоники белков приводит к серьезным нарушениям в функциональных свойствах эритроцитов периферической крови уже на ранних стадиях развития ДЭП, о чем свидетельствует снижение сорбционных свойств мембраны эритроцитов, повышение процессов ПОЛ содержания стабильных метаболитов оксида азота, являющихся косвенным показателем уровня NO. Все это, вместе взятое с фактом значительного снижения ключевых ферментов антиоксидантной защиты (СОД и каталазы) может свидетельствовать о развитии внутриэритроцитарного окислительного стресса.

Применение БФТ при ДЭП I стадии нормализует 48,6% измененных на момент поступления в клинику пациентов лабораторных эритроцитарных параметров, корригирует 35,2% и не влияет на 16,2% показателей. Более эффективным оказалось включение в комплексную фармакотерапию Глутоксима, так как нормализованы оказались 64,9%, корригированы – 27,0% и остались без изменения – 8,1% показателей. БФТ при II стадии ДЭП нормализует 22,0% эритроцитарных параметров, измененных до лечения, корригирует 43,9% и не изменяет 34,1%. Более эффективным, как и при I стадии заболевания, оказалось дополнение фармакологической терапии Глутоксимом, так как нормализованы оказались 51,2%, корригированы – 41,5% и не изменены – 7,3% показателей структурно-функциональных свойств эритроцитов (табл. 4).

В исследование были включены пациенты ДЭП на фоне гипертонической болезни II стадии, следовательно, имеющаяся у них церебральная гипоперфузия связана с микроангиопатиями, обусловленными АГ. Возникающая при этом гипоксия приводит к развитию воспалительной реакции, носящей метаболический характер и формирующий «цитокинный каскад» с увеличением на локальном уровне и в системной циркуляции содержания провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18), одновременно развивается окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, активируются процессы пероксидации [1, 2,

4, 8]. По-видимому, такие же процессы развиваются и на уровне красных кровяных клеток, усугубляя при этом церебральную гипоксию.

Установленные в ходе исследования корригирующие эффекты Кавинтона, Церетона и Актовегина в отношении нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов, в первую очередь, можно объяснить их прямым воздействием на ткани мозга с улучшением мозгового кровотока, нейромедиаторным и метаболическим действием холина альфосцерата (Церетон), плейотропными, нейрометаболическими эффектами Актовегина и Кавинтона с их выраженным антиоксидантным, антигипоксическим и антиапоптотическим механизмом действия, поскольку улучшается транспорт и окисление глюкозы клетками, стимулируется потребление кислорода, что приводит к стабилизации клеточных мембран нейронов и снижению процессов анаэробного гликолиза, повышается устойчивость нейронов к гипоксии, уровень АМФ, АТФ, цГМФ, усиливается обмен норадреналина и серотонина в головном мозге [7, 15]. В тоже время нельзя исключить и прямое воздействие данных препаратов на клетки иммунной системы и эритроциты за счет указанных патофизиологических механизмов. Учитывая патогенетическую роль иммунных нарушений при гипертонической болезни и ДЭП, дополнительные выраженные корригирующие эффекты Глутоксима, вероятней всего, обеспечиваются его избирательным влиянием на функционально-метаболическую активность моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток, повышая или снижая их активность в зависимости от исходных значений. Кроме того, препарат оказывает выраженное противовоспалительное, антиоксидантное и регенеративное действие [9].

## Выводы

1. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии на фоне гипертонической болезни II стадии до начала лечения установлено нарушение соответственно 84,1% и 93,2% лабораторных параметров структурно-функциональных свойств эритроцитов, из которых 65,9% показателей у больных с обеими стадиями дисциркуляторной энцефалопатии оказались одинаковыми по величине и по направленности изменений, еще 19,5% идентичны по направленности.
2. Использование в лечении дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадии Эналаприла, Кавинтона, Церетона и Актовегина нормализует и корригирует соответственно 83,8% и 65,9% измененных до лечения показателей функционально-структурных свойств эритроцитов. Включение Глутоксима более эффективно, так как увеличивает эти параметры до 91,9% и 92,7%.

## Литература

1. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии // Иммунология. – 2016. – Т.37, №1. – С. 29-34.
2. Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – №3. – С. 4-8.
3. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хайруллин И.Х. Дисциркуляторная энцефалопатия и болезнь мелких сосудов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2016. – №8. – С. 109-113.
4. Конопля А.И., Шульгинова А.А., Ласков В.Б. Иммунные и оксидантные нарушения у больных хронической ишемией мозга и их коррекция // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – №11. – С. 28-32.
5. Конопля А.И., Шульгинова А.А. Хроническая ишемия головного мозга: состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т.60, №1. – С. 17-22.
6. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Ефремова С.И. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов // Лабораторное дело. – 1984. – №4. – С. 205-206.
7. Пизова Н.В. Опыт применения церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – №12. – С. 78-83.
8. Путилина, М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – №9. – С. 124-128.
9. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., М. Леонова М.В., Покозий И.Ю. Влияние и иммуномодулятора Галавит на течение хронического рецидивирующего тонзиллита // Врач. – 2016. – №8. – С. 20-25.
10. Семко Г.А. Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопозе // Украинский биохимический журнал. – 1998. – Т.70, №3. – С. 113-118.
11. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лабораторное дело. – 1988. – №9. – С. 22-24.
12. Шишкина Л.Н., Шевченко О.Г. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность // Успехи

- современной биологии. – 2010. – №130(6). – С. 587-602.
13. Шульгинова А.А., Ласков В.Б., Конопля А.И., Караулов А.В. Фармакологическая коррекция нарушений липидного спектра мембран эритроцитов у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №7. – С. 3-725.
  14. Dodge G.T., Mitchell C., Hanahan D.J. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes // Archive of Biochemistry and Biophysics. – 1963. – N100. – P. 119-130.
  15. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular Medicine. – 2011. – V.13, N4. – P. 266-274.
  16. Laemli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage // Nature. – 1970. – V.4, N227. – P. 680.

### **Информация об авторах**

*Суняйкина Ольга Анатольевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 9192707253@mail.ru

*Шульгинова Анастасия Александровна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: snaky292@yandex.ru

*Быстрова Наталья Анатольевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nabistrova@gmail.com

*Хорлякова Ольга Викторовна* – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 9192707253@mail.ru

УДК 616.24-002-074

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ В СМОЛЕНСКЕ**

© Азовскова О.В., Федосов Е.А.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* в статье проводится анализ этиологической структуры пневмоний с летальным исходом по результатам микробиологического исследования аутопсийного материала из клиник г. Смоленска за последние годы. Всего проанализировано 195 случаев летальных пневмоний. Культивирование и идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с использованием общепринятых методик. Для проверки гипотезы о равномерном распределении пола пациентов во всех случаях использовали точный биномиальный критерий сравнения частот и точный критерий Фишера. Установлено, что ведущую роль в развитии летальных пневмоний, как внебольничных, так и внутрибольничных, играют представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие микроорганизмы. Выявлены микробиологические особенности летальных пневмоний у лиц с коморбидным фоном и у погибших с диагнозом «грипп».

*Ключевые слова:* аутопсийный материал, пневмония, этиология

**MICROBIOLOGICAL FEATURES OF FATAL PNEUMONIA IN SMOLENSK**

Asovskova O.V., Fedosov E.A.

*Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* the article represents the analysis of the etiological structure of pneumonia with a fatal outcome according to the results of microbiological examinations of autopsy material from hospitals in the city of Smolensk in recent years. In total, we analyzed 195 cases of lethal pneumonia. Cultivation and identification of isolated microorganisms was performed using standard techniques. To test the hypothesis about uniform distribution of sex of patients in all cases we used the exact binomial criterion for the comparison of frequencies and Fisher's exact test. It was established that the leading role in the development of lethal pneumonia as community-acquired and nosocomial, is given to the members of the Enterobacteriaceae family and non-fermenting microorganisms. Microbiological features of fatal pneumonia in individuals with comorbid background and the dead with the diagnosis of "flu" were revealed.

*Key words:* etiology, pneumonia, post-mortem specimens

**Введение**

Одной из наиболее распространенных и актуальных форм заболеваний на сегодняшний день остается пневмония. Несмотря на успехи медицины, новые методы и подходы к диагностике, лечению и профилактике пневмонии, распространенность этого заболевания постепенно увеличивается не только в России, но и в других странах мира [1, 2]. Данное обстоятельство ведет к большим экономическим потерям, за счет инвалидизации населения и высоких показателей смертности.

По данным Государственного Статистического Отчета заболеваемость внебольничными пневмониями бактериальной природы составила 111,27 на 100 тыс. населения (максимум для детей 1-2 года – 447,57 на 100 тыс.), заболеваемость внебольничной пневмонией вирусной этиологии – 4,55 на 100 тыс. населения (максимум для детей в возрасте 1-2 – 28,70 на 100 тыс.). Заболеваемость ВП пневмококковой этиологии составила 5,07 на 100 тыс. населения (максимум для детей 1-2 года – 19,10 на 100 тыс.), летальность от пневмококковых пневмоний составила 0,03 на 100 тыс. населения [5, 9]. Для сравнения больничная летальность при пневмонии в США составила в 2012 году 12,0% [14, 15].

Внебольничные пневмонии у больных пожилого и старческого возраста встречаются в 2 раза чаще, а частота госпитализации в 10 раз выше, чем среди лиц молодого возраста [11, 13]. На сегодняшний день пневмония рассматривается не только как самостоятельная инфекционная болезнь, но и в большом проценте случаев как коморбидная инфекция, ассоциированная с различными терапевтическими и хирургическими патологиями [1, 3, 13]. Среди коморбидных инфекций пневмония занимает 3 место после перитонита и инфекций мочевыводящих путей. Развивающиеся пневмонии, на фоне цирроза печени, составляет 32-34% больных на момент госпитализации [10]. На протяжении последних лет наиболее актуальными пневмониями являются

внутрибольничные пневмонии, которые сохраняют 4-е место по частоте причин смерти пациентов стационаров – после болезней сердечнососудистой системы, злокачественных новообразований и инсультов [11, 12, 14].

Целью исследования явился анализ этиологической структуры возбудителей и микробиологических особенностей летальных пневмоний по результатам микробиологического исследования аутопсийного материала из клиник г. Смоленска за последние годы.

## Методика

Всего проанализировано 195 случаев пневмоний с летальным исходом. В число погибших от пневмоний входили 124 мужчин (63,5%) и 71 женщин (36,5%). Возраст погибших находился в пределах от 20 лет до 80 лет и старше. Для проведения микробиологического исследования аутопсийного материала, поступившего в лабораторию из отделения инфекционной патологии Смоленского института патологии, были использованы бактериологический и бактериоскопический методы диагностики. Забор тканей аутопсийного материала производили в специальные стерильные контейнеры и доставляли в лабораторию не позднее 2-х часов после забора. Микробиологическое исследование аутопсийного материала начиналось с микроскопии мазков-отпечатков окрашенных по Граму и Циль-Нильсену. Бактериоскопия мазков выступает как экспресс-метод, позволяющий получить ориентировочное представление о характере микрофлоры, а определение сегментоядерных лейкоцитов позволяет судить о наличии воспалительного процесса. Метод Циль-Нильсена необходим для определения в тканях материала кислотоустойчивых морфотипов микроорганизмов, таких как микобактерии, грибы, актиномицеты.

Для посева исследуемого материала (ткань легкого) использовали кровяной сердечно-мозговой агар, желточно-солевой агар, среду Мак-Конки, селективный агар для энтерококков. Выделение и идентификацию чистой культуры возбудителя проводили по общепринятой методике исследования, а в отдельных случаях с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Определение чувствительности выделенных штаммов микроорганизмов к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом. Наличие у резистентных штаммов определенных механизмов резистентности, обусловленных работой ферментов, обеспечивающих резистентность бактерий почти ко всем β-лактамным антибиотикам (β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС)) и карбапенемам (метало-β-лактамазы – МБЛ) определяли методом двойных дисков.

Для проверки гипотезы о равномерном распределении пола пациентов во всех случаях использовали точный биномиальный критерий сравнения частот и точный критерий Фишера.

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализируя данные по пневмониям с летальным исходом, было замечено, что «критическим» возрастом для развития летальных пневмоний для мужчин был возраст 61-65 лет, для женщин – 66-70 и старше. Спектр наиболее значимых возбудителей для больных с разными видами пневмоний был широким. В зависимости от механизма и причин развития внебольничных пневмоний были выделены группы больных с первичной пневмонией и пневмонией, возникшей на фоне отягощенного другими заболеваниями состояния (коморбидные пневмонии).

Первичные пневмонии в данном случае рассматриваются как «самостоятельное» инфекционное заболевание, возникшее во внебольничных условиях. Количество погибших от первичных внебольничных пневмоний составило 99 (50,7%) человек, среди них 55 мужчин (55%) и 44 женщины (45%).

Показатель летальности от первичных пневмоний в группе лиц молодого возраста (от 20 до 44 лет) был невысоким и составил в 2013 г. – 2,5% (5 случаев), в 2014 г. – 3,9% (7 случаев), в 2015 г. – 1,5% (3 случая). Полученные нами данные, в общем, соответствуют аналогичным показателям по России. По данным литературных источников летальность от пневмоний у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии не превышает 3-7%. [1, 2]. Поскольку в 91% случаев аутопсийный материал от погибших пациентов поступал в лабораторию из отделений клиники скорой медицинской помощи, следует предположить, что смерть пациентов в молодом возрасте от пневмонии наступала либо в случае поздней обращаемости последних, либо к смерти приводили особые тяжелые молниеносные формы пневмоний. На сегодняшний день существуют отечественные и зарубежные данные, объясняющие генетическую предрасположенность к пневмониям и их течению. Выявлено три полиморфных маркера в генах CYP1A1, GSTM1 и ACE, сопряженных с развитием и течением острых внебольничных пневмоний [9, 17]. В 58,5% случаев

первичные внебольничные пневмонии были вызваны монокультурой микроорганизмов. Основными этиологически значимыми возбудителями явились *Klebsiella pneumonia* (40,3%), *Acinetobacter baumannii* (30,8%), *Staphylococcus aureus* (20,6%), *Streptococcus pneumonia* (8, 3%),

Анализ результатов исследования показал, что наиболее высокий показатель летальности от внебольничных пневмоний приходится на пожилой и старческий возраст (55,5%). У пациентов пожилого и старческого возраста инфекционной причиной развития внебольничной пневмонии являлись такие микроорганизмы, как *Klebsiella pneumonia* (30,1%), *Enterobacter cloacae* (20,3%), *Acinetobacter baumannii* (18,5%), как в монокультуре, так и в ассоциации с *Escherichia coli* и грибами рода *Candida*, а также – *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (9,3%, соответственно).

Особую группу пневмоний с летальным исходом представляют коморбидные пневмонии (68,6%), из числа всех внебольничных пневмоний (99 случаев). Как известно число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Мультиморбидность увеличивается с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше [19].

Частота летальных внебольничных пневмоний возникших на фоне коморбидного состояния пациента составила 50 случаев для мужчин и 18 – для женщин (50,5% и 23,6%, соответственно), то есть, частота встречаемости коморбидных пневмоний с летальным исходом среди мужчин в 2,7 раза выше, чем среди женщин ( $p=0,0253$ ). В возрастной группе среди мужчин от 20 до 44 лет зарегистрировано 17 летальных исходов от коморбидных пневмоний, а среди женщин – лишь один случай ( $p<0,0001$ ). Основным коморбидным фоном в данной возрастной группе среди мужчин явились такие заболевания как алкоголизм, наркомания, цирроз печени (ЦП), хронический панкреатит. Наиболее высокий показатель летальных исходов от пневмоний, возникших на фоне коморбидного состояния для мужчин, приходился на трудоспособный возраст (54% случаев), в то время как женщины чаще заболевали и погибали от подобных пневмоний лишь в возрасте старше 70 лет (71% случаев) ( $p=0,0003$ ).

В 17,1% случаев пневмонии возникали у больных на фоне цирроза печени (ЦП). Пневмонии с летальным исходом у больных с циррозом печени были вызваны бактериями из семейства энтеробактерий: *Klebsiella pneumonia* 50%, *Enterobacteria erogenes* – 7,1% неферментирующими бактериями – *Acinetobacter baumannii* (21%), а также, *Enterococcus faecalis*- 34% случаев и дрожжеподобными грибами рода *Candida* (*Candida albicans*) – 14,2% случаев. В одном случае при бактериоскопии аутопсийного материала в ткани легких были обнаружены кислотоустойчивые бактерии (микобактерии), а при патоморфологическом исследовании материала были обнаружены специфические изменения, характерные для туберкулеза.

Как известно, у больных с циррозом печени происходит нарушение колонизационной резистентности организма, что приводит к увеличению числа и расширению спектра потенциально патогенных микроорганизмов и их транслокации через стенку кишки, что может сопровождаться возникновением эндогенной инфекции или суперинфекции. Синдром избыточного бактериального роста наряду с иммунодепрессией и изменением проницаемости кишечной стенки также участвует в патогенезе развития инфекционных осложнений при ЦП [9, 19]. Все эти нарушения лежат в основе бактериальной транслокации (БТ). Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации, возможно ввиду их лучшей адгезии к кишечному эпителию. Прежде всего, они представлены как грамотрицательными бактериями: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, так и грамположительными, в частности, энтерококками.

Среди возбудителей разных инфекционных заболеваний встречаются виды, которые не являются «классической причиной» для развития пневмоний. В определенных случаях это возможно, и одним из таких представителей является *Neisseria meningitidis*.

В исследовании имел место случай менингококковой пневмонии с летальным исходом у пациента 37 лет, анамнез которого был отягощен хроническим алкоголизмом. Проведенное гистологическое исследование тканей легкого подтвердило признаки аспирационной пневмонии, выявленные при вскрытии трупа. При посеве аутопсийного материала погибшего из ткани легкого был выделен штамм *Neisseria meningitidis* (серогруппа Y). Окончательная идентификация выделенной культуры была проведена с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии.

По данным исследований зарубежных авторов в последние годы в некоторых странах (США, Великобритания) среди больных с инвазивными формами менингококковой инфекции зарегистрировано увеличение частоты встречаемости штаммов менингококка серогруппы Y. При этом треть этих штаммов являются наиболее распространенной причиной развития первичных пневмоний у иммунокомпрометированной прослойки населения [20]. Следует отметить, что в нашей стране аналогичные пневмонии зарегистрированы лишь в ряде случаев.

Среди больных с коморбидными пневмониями наиболее «сложную» категорию представляют люди пожилого и старческого возраста. Данная категория больных требует особого

«нестандартного» подхода к диагностике и лечению болезни, поскольку это одновременно больные с наличием полиморбидности, и они же являются некомплаентными больными и больными с риском побочных эффектов. Все анализируемые случаи летальных пневмоний в пожилом и старческом возрасте были связаны с поздней обращаемостью больных в лечебное учреждение. Бактериальная флора, обуславливающая развитие пневмонии у пожилых и старых людей, в основном является аутоинфекцией. Тяжелые тотальные пневмонии у лиц пожилого и старческого возраста, приведшие к смерти в 63,7% случаев были вызваны представителями из семейства *Enterobacteriaceae*. Среди них *Klebsiella pneumoniae* (32,5%), *Escherichia coli* (28,6%), *Enterobacter aerogenes* (15,6%) и другие (*Proteus spp*, *Citrobacter freundii*). В большинстве случаев пневмонии были вызваны сочетанием нескольких видов возбудителей. Необходимо отметить, что в 15,6% случаев, наряду с перечисленными микроорганизмами, были выделены дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C.albicans*). При этом из аутопсийного материала погибших в возрасте старше 70 лет дрожжеподобные грибы выявляли в 68,7% случаев. Летальные пневмонии, вызванные патогенным стафилококком (*Staphylococcus aureus*) у больных пожилого и старческого возраста, составили 1,8% случаев. Замечено, что, как правило, это были случаи застойных пневмоний, возникших на фоне инсульта или инфаркта миокарда. В 2-х случаях у реанимационных больных были выделены метициллинрезистентные штаммы патогенного стафилококка (*MRSA*), что можно расценивать как внутрибольничные штаммы.

Было замечено, что в 2013 г. показатель летальности от пневмоний в группе пациентов мужского и женского пола старше 80 лет составил 32,2% и 4,5%, соответственно, а в 2015 г. чаще регистрировали смерть от пневмоний среди женщин, чем среди мужчин (44,4% и 7,9%, соответственно,  $p=0,0183$ ). И в той и в другой группе это были самые высокие показатели за все изучаемые периоды времени. Полученные данные позволяют рассматривать данный вид патологии как одну из самых актуальных проблем, которая с увеличением возраста пациента становится наиболее частой угрозой для жизни пациента.

Анализ структуры пневмоний, возникших на фоне гриппа, вызванного вирусом гриппа А (H1N1) pdm09, в разные периоды исследования (2009 и 2016 гг.) свидетельствует об неоднозначности причины гибели пациентов. В 2009 г. в 83% случаев причиной гибели пациента явились патогенные стафилококки (*S. aureus*), в 2016 г. – в 73% случаев таковыми оказались неферментирующие (*Acinetobacter baumannii* – 64%) и ферментирующие (*Klebsiella pneumoniae* – 9%) микроорганизмы, и патогенный стафилококк (*Staphylococcus aureus* – 18%). Доказано что, сочетание вируса гриппа и патогенного стафилококка является наиболее опасным моментом для развития тяжелой смертельной пневмонии. Предположительно, подобная ситуация чаще всего имеет место у носителей патогенных стафилококковых штаммов. Благодаря снижению колонизационной резистентности легочной ткани и иммуносупрессивному действию вируса создаются благоприятные условия для развития стафилококковой инфекции. В свою очередь, считают [6, 16], что продукция сериновых протеаз в ходе размножения стафилококков способствует беспрепятственному размножению и протеолитическому созреванию вирионов вируса гриппа на фоне бактериальной пневмонии. Поскольку в 2016 г. все погибшие пациенты с тяжелой формой вирусной инфекции находились в условиях отделений интенсивной терапии, можно предположить, что выявленные из ткани легких представители семейств *Enterobacteriaceae* и неферментирующей группы бактерий явились внутрибольничными штаммами.

В 16,1% случаев пневмония явилась инфекционным осложнением у больных с онкологическим заболеванием. Почти все погибшие анализируемых случаев поступили в отделение скорой медицинской помощи и находились в стационаре не более 2 дней, за исключением 2-х случаев, когда больные с данной патологией находились более недели в отделении интенсивной терапии. В 8 (72,7%) из 11 случаев этиологическая структура пневмоний с летальным исходом у онкологических больных была представлена дрожжеподобными грибами рода *Candida* (*Candida albicans*). В 2-х случаях у реанимационных онкологических больных наряду с дрожжеподобными грибами выделены *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. В 1 случае у пациента с раком печени пневмония была вызвана ассоциацией микробов из *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Как правило, кандидозные поражения носили инвазивный характер и высевались не только из ткани пораженного легкого, но и из крови. На сегодняшний день по данным многочисленных отечественных и зарубежных исследований механизм развития грибковых пневмоний у онкологических больных объясняется иммунокомпрометируемостью больного, состояние которой может наступить в ходе осуществления лучевой-и химиотерапии [4, 19]. В свою очередь, следует подчеркнуть, что развитие онкологического заболевания часто связано с несостоятельностью, прежде всего, клеточного иммунитета, следовательно, кандидозные пневмонии являются своего рода индикатором наличия клеточной иммунодепрессии. В нашей работе, вероятно, это относится к тем случаям, когда речь идет о преимущественном выделении кандид и стафилококка от погибших больных, в развитии опухолевой болезни которых главную роль играет несостоятельность клеточного иммунитета.

Особую категорию пневмоний представляют пневмонии, возникшие на фоне ВИЧ-инфекции. У больных с ВИЧ-инфекцией этиологическая структура пневмоний была представлена грибами, грамположительными, грамотрицательными микроорганизмами. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* и патогенный стафилококк (*Staphylococcus aureus*) выделяли из материала чаще других микроорганизмов, что составило 53,3% и 40%, соответственно. Указанные микроорганизмы были выделены либо в монокультуре, либо в ассоциации с другими микроорганизмами. Наряду с данными микроорганизмами в 43,3% случаев при микроскопии были обнаружены кислотоустойчивые морфотипы бактерий. При этом у этих погибших пациентов либо прижизненно, либо на аутопсии был верифицирован диагноз «туберкулез». Не менее значимыми возбудителями для развития пневмоний у пациентов с ВИЧ-инфекцией оказались *Klebsiella pneumoniae* (25,3%) и *Pseudomonas aeruginosa* (16,6%). В 2-х случаях в ткани легких были выявлены *Pneumocystis carini*.

Пневмонии с летальным исходом в 91% случаев носили двусторонний полисегментарный характер. Деструктивные пневмонии чаще (10,7%) возникали у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с отягощенным алкогольной болезнью анамнезом. Этиологической причиной развития таких пневмоний были *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. В случаях деструктивной абсцедирующей пневмонии из ткани легкого выделяли анаэробную микрофлору, представленную *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Parvimonas micra*.

Среди всех выделенных штаммов особого внимания заслуживают штаммы микроорганизмов, выделенные из ткани легких больных, погибших от внутрибольничной пневмонии (28 штаммов – 14,3% случаев). Установлено, что наиболее частыми возбудителями нозокомиальной пневмонии были *Klebsiella pneumoniae* (34,6% - 10 штаммов), *Acinetobacter baumannii* (23,4% – 7 штаммов), *Pseudomonas aeruginosa* (18% – 5 штаммов). Реже встречались *Enterococcus faecalis* (6,3% – 2 штамма) и другие микроорганизмы: (*Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*).

Анализ чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных нозокомиальных штаммов выявил высокий уровень резистентности к препаратам разных групп. Так среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* 72,8% штаммов имели множественную и ассоциированную резистентность к препаратам цефалоспоринового ряда, гентамицину, фторхинолонам (ципрофлоксацину), амикацину. Штаммы *Klebsiella pneumoniae* в 52,4% случаев обладали β-лактамазами расширенного спектра действия, а 15,7% штаммов имели МБЛ – механизм резистентности. Среди неферментирующих микроорганизмов (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) было обнаружено 24,5% штаммов со сниженной чувствительностью к карбапенемам – за счет продукции карбапенемаз.

## Выводы

1. Основными возбудителями внебольничных и внутрибольничных пневмоний, закончившиеся летальным исходом, являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и др.) – 65,2%, неферментирующие микроорганизмы (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) – 24,2%.
2. В отдельных случаях (больные с коморбидными пневмониями) в развитии летальных пневмоний участвовали пневмококк, патогенный стафилококк, кандиды, пневмоцисты и «неклассические пневмотропные» патогены, такие как *N. meningitidis* серотипа Y.
3. Частой причиной гибели пациентов с гриппом в 2009 и 2016 гг. была вирусно-бактериальная пневмония

## Литература

1. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004-2010 гг. // Пульмонология. – 2012. – №3. – С. 5-16.
2. Бисенова Н.М., Ергалиева А.С. Динамика этиологической структуры мокроты больных с пневмонией // Сборник трудов XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2013. – С. 198-199.
3. Белов Б.С., Балабанова Р.М., и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях // Научно-практическая ревматология. – 2006. – №3. – С. 62–66.
4. Гельфонд В.М. Инфекционные осложнения у онкологических больных // Практическая онкология. – 2009. – Т.10, №3. – С.141-146.

5. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году»
6. Гончар Е.А., Духин, Т.В. Особенности гриппа 2009-2010 годов // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2010. – № 2. – С. 21.
7. Клестер Е.Б., Лычев В.Г., Лихачев Р.М. и др. Пневмония у лиц с наркотической зависимостью // Сборник трудов XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2013. – С. 186.
8. Сальникова Л.Е., Смелая Т.В., Мороз В.В., и др. Генетическая предрасположенность к развитию острой внебольничной пневмонии // Общая реаниматология. – 2010. – Т.6, №1. – С. 5-10.
9. Статистический ежегодник Смоленской области. Статистический Сборник // Смоленскстат. – 2015. – С. 37-53.
10. Федосьина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – №6. – С. 73-81.
11. Федосов Е.А., Азовскова О.В., Усай Л.И., Доросевич А.Е. Летальность от пневмоний различной бактериальной этиологии // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2008. – №1. – С. 101-103.
12. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Якупова З.Н. и др. Летальные исходы внебольничных пневмоний: что имеет значение помимо лечения? // Сборник трудов: XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2013. – С. 200.
13. Хамитов Р.Ф., Мустафин И.Г., Чернова О.Л. и др. Пневмонии у наркозависимых пациентов: клинико-диагностические особенности // Сборник трудов: XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2013. – С. 200-201.
14. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М., 2010. – 83 с.
15. Mandell L.A., Wunderink R.G. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community Acquired Pneumonia in adults // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – V.44. – P. 27-72.
16. Morimoto S., Okaishi K., Onishi M. et al. Deletion allele of the angiotensin converting enzyme gene as a risk factor for pneumonia in elderly patients // American Journal of Medicine. – 2002. – V.112, N2. – P. 89-94.
17. Peleg A.Y, Hooper D.C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria // New England Journal of Medicine. – 2010. – V.13. – P. 1804-1813.
18. Riordan S.M., Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis // Journal of Hepatology. – 2006. – V.45, N5. – P. 744-757.
19. Shamez N.L., Lucidarme L.S. Newbold E.A. Invasive Meningococcal Capsular Group Y Disease, England and Wales // Emerging Infectious Diseases. – 2012. – V.18, N1. – P. 63-70.

### **Информация об авторах**

*Азовскова Ольга Васильевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oazovskova@gmail.com

*Федосов Евгений Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fedosoffevgenij@yandex.ru

УДК 616.126-002-08

## ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

© Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* проблема инфекционного эндокардита достаточно актуальна во многих странах мира. Заболеваемость инфекционным эндокардитом составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год и обусловлена широким распространением внутривенной наркомании, кардиохирургических операций, инвазивных медицинских манипуляций (длительные катетеризации вен, гемодиализ и т.д.), органических поражений клапанного аппарата сердца. В статье освещены вопросы профилактики, диагностики, антибактериальной терапии и хирургического лечения инфекционного эндокардита, представленные в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2015 г. по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом.

*Ключевые слова:* инфекционный эндокардит, специализированные центры, диагностика, антибактериальная терапия

## UPDATED RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS

Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* the problem of acute infective endocarditis is acute in many countries around the world. The incidence of infective endocarditis is 3-10 cases per 100 thousand a year and is due to the prevalence of intravenous drug use, cardiac surgery, invasive medical procedures (prolonged catheterization of veins, hemodialysis, etc) and organic lesions of heart valves. The article deals with the prevention, diagnosis, antibiotic therapy and surgical treatment of infective endocarditis presented in the updated recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) 2015 for management of patients with infective endocarditis.

*Key words:* infective endocarditis, specialized centers, diagnosis, antibacterial therapy

### Введение

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) достаточно актуальна во многих странах мира. Заболеваемость ИЭ составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год и обусловлена широким распространением внутривенной наркомании, кардиохирургических операций, инвазивных медицинских манипуляций (длительные катетеризации вен, гемодиализ и т.д.), органических поражений клапанного аппарата сердца [1-3].

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2009 г. по ведению пациентов с ИЭ содержали несколько инновационных концепций, включая ограничения в проведении антибиотикопрофилактики, акцентирование внимания на проблеме ИЭ, возникающего в результате проведения диагностических и лечебных манипуляций и выборе оптимальных сроков проведения хирургического лечения [5].

Рекомендации ESC по ведению пациентов с ИЭ 2015 г. представляют собой обновление предыдущего документа с учетом вышедших с тех пор публикаций, в том числе, результаты первого рандомизированного исследования по хирургическому лечению и достигнутое совершенствование визуализирующих методов диагностики.

**Вторичная профилактика.** Принципы антибиотикопрофилактики ИЭ разработаны на основе наблюдательных исследований и направлены на предотвращение прикрепления микробных частиц к эндокарду при транзитной бактериемии, возникающей при различных манипуляциях.

Показания для антибиотикопрофилактики ИЭ были очень подробно освещены в рекомендациях Американской ассоциации сердца (AHA) 2007 г. и закреплены в рекомендациях ESC 2009 г., согласно которым антибиотикопрофилактику следует проводить только пациентам, относящимся к группе наиболее высокого риска. В вышедших рекомендациях антибиотикопрофилактика рекомендуется также пациентам с наивысшим риском, к которым относят пациентов с протезированными клапанами, с эпизодом перенесенного ИЭ и пациентов с врожденными «синими» пороками сердца и врожденными «не синими» пороками сердца с протезированием клапанов [5].

Основной мишенью профилактики ИЭ перед стоматологическими манипуляциями являются оральные стрептококки. Препаратами выбора являются аминопенициллины и линкозамиды (табл. 1). Пациентам, которым предстоит выполнение инвазивных манипуляций на органах желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, режимы антибиотикопрофилактики должны включать препараты, активные в отношении *Enterococcus* spp. (аминопенициллины, гликопептиды). Предоперационная профилактика у пациентов с предстоящим протезированием клапанов и заменой водителя ритма, должна включать препараты, активные в отношении коагулаза(-) стафилококков и *Staphylococcus aureus* (цефалоспорины I поколения, гликопептиды). Санация стафилококкового носительства в носовой полости может быть проведена мупироцином и хлоргексидином [6, 7].

Таблица 1. Профилактика инфекционного эндокардита перед стоматологическими манипуляциями у пациентов с высоким риском его развития

Особенности пациентов	Антибиотик	Разовая доза за 30-60 мин. до процедуры	
		Взрослые	Дети
Нет аллергии на β-лактамы антибиотики	Ампициллин или амоксициллин	2 г внутри или в/в	50 мг/кг внутри или в/в
Есть аллергия на β-лактамы антибиотики	Клиндамицин	600 мг внутри и в/в	20 мг/кг внутри или в/в

Авторы рекомендаций отмечают увеличение случаев регистрации ИЭ в США в период наблюдения с 2000 по 2011 гг. Вместе с тем, четких доказательств наличия связи с предшествующим ограничением показаний для антибиотикопрофилактики пока нет [8, 9].

Таким образом, обновленные рекомендации по-прежнему декларируют ограничение антибиотикопрофилактики ИЭ и предусматривают ее только у пациентов с наивысшим риском. В данных рекомендациях подчеркивается важность гигиенических мероприятий, особенно в ротовой области и кожных покровов в независимости от степени риска у конкретного пациента. Увеличение частоты случаев ИЭ в США диктует необходимость дальнейшего изучения вопросов профилактики данной нозологии.

**Концепция специализированных центров и мультидисциплинарной команды.** На сегодняшний день отмечается четкая тенденция к увеличению частоты заболевания у лиц пожилого и старческого возраста, что обуславливает коморбидное состояние большинства пациентов с ИЭ. Следовательно, одному специалисту трудно вести таких пациентов в виду крайней необходимости высокого уровня профессионализма в смежных областях медицины [10, 11]. В команду специалистов должны входить кардиолог, кардиохирург, микробиолог, клинический фармаколог, невролог, врач функциональной диагностики. При необходимости количество специалистов может быть увеличено. Роль специалистов заключается в обсуждении клинических случаев, планировании тактики ведения пациентов (определение схем и длительности антибактериальной терапии, показаний для оперативного лечения), выявлении и коррекции осложнений, статистическом анализе и организации амбулаторных осмотров пациентов в течение года с момента выписки [12]. Авторы рекомендаций настаивают на ведении пациентов с ИЭ в специализированных центрах с привлечением специалистов различного профиля.

**Диагностика.** Выраженность клинической картины ИЭ во многом определяется видом возбудителя, наличием соответствующих факторов риска. При этом в более чем в 90% отмечается лихорадка, сопровождающаяся потерей аппетита и веса. У более 85% пациентов отмечается шум в области сердца. Вместе с тем, периферические кожные проявления отмечаются достаточно редко в следствие раннего обращения пациентов за медицинской помощью [13]. В качестве показателей системной воспалительной реакции могут служить лейкоцитоз/лейкопения, повышение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина [14].

Важную роль в диагностике ИЭ играют визуализирующие методы. Среди них ведущее значение имеет эхокардиография, позволяющая выявить вегетации на клапанах и хордах, перфорации и разрывы створок клапанов, разрывы хорд, миокардиальные абсцессы, а также оценить степень клапанной регургитации. Согласно современным рекомендациям эхокардиографию следует выполнять у всех пациентов с подозрением на ИЭ. Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) рекомендуется как средство визуализации первой линии при вероятном ИЭ. Вместе с тем, проведение трансэзофагеальной эхокардиографии (ТЭЭ) рекомендуется у пациентов с высокой клинической вероятностью ИЭ и нормальной ТТЭ, ИЭ протезированных клапанов. Повторная ТТЭ/ТЭЭ в течение 7-10 дней рекомендуется в случаях негативного первичного обследования, когда клиническая вероятность ИЭ остается высокой [4, 5].

В обновленных рекомендациях ESC подчеркивается значительная роль и других визуализирующих методов диагностики (мультиспиральной компьютерной томографии,

магнитно-резонансной томографии, радиоизотопных методов), которые имеют большое значение в диагностике тромбоэмболических осложнений и очагов гематогенной диссеминации при ИЭ [5].

Наряду с эхокардиографией, ключевую роль в диагностике и в целом в ведении пациентов с ИЭ - играет бактериологическое исследование крови (БИК). Согласно правилам проведения БИК, следует проводить взятие образцов (включая, один аэробный и один анаэробный), каждый из которых содержит не менее 10 мл крови, полученной из периферической вены с тщательным соблюдением стерильности. Рекомендуется взятие не менее 3 образцов крови объемом 10 мл с интервалом 30 мин. Принципиально важным, но не всегда соблюдаемым правилом является необходимость взятия образцов крови до назначения антибактериальной терапии. Кроме того, желательно проводить взятие образцов крови в момент повышения температуры, когда количество микробных клеток в крови максимально. Повторное проведение БИК рекомендуется через 48-72 ч. с целью подтверждения положительного эффекта от проводимой антибактериальной терапии. Проведение масс-спектрометрии позволяет существенно сократить время определения возбудителей. Присутствие в этиологической структуре ИЭ «привередливых» микроорганизмов подразумевает необходимость проведения молекулярных и серологических методов диагностики.

Также как и предыдущие, обновленные версии рекомендаций в центр диагностики ставят критерии Duke, включающие клинические, микробиологические, морфологические и эхокардиографические признаки поражения. Вместе с тем, в качестве диагностических критериев добавлены околоклапанные повреждения, обнаруживаемые при проведении компьютерной томографии, нарушение функционирования протезированного клапана, обнаруживаемое при проведении радиоизотопных методов диагностики, в качестве больших критериев, эпизоды эмболии и инфекционные аневризмы в качестве малого критерия (табл. 2).

Таблица 2. Дополненные диагностические критерии Duke

Большие критерии
Положительные результаты микробиологического исследования > Выделение типичных микроорганизмов в $\geq 2$ образцах крови ( <i>Streptococcus gr. viridans</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus</i> spp.) Выделение нетипичных микроорганизмов в $\geq 2$ образцах крови, взятых с интервалом в 12 ч., или $\geq 3$ образцах крови, взятых с интервалом не менее 1 ч., с обязательным выделением возбудителя в первом и последнем образцах Однократное выделение <i>Coxiella burnetii</i> или определение в серологическом анализе крови IgG к данному возбудителю $>1:1800$ .
Положительные результаты визуализирующих методов > Эхокардиографическое выявление поражения (вегетация, абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула, клапанная перфорация или аневризма, повреждение протезированного клапана). Нарушение функции протезированного клапана, диагностируемое при проведении радиоизотопных методов исследования Околоклапанные повреждения, диагностируемые при проведении компьютерной томографии.
Малые критерии
> Предрасполагающие факторы повреждения или в/в введение наркотиков > Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$ . Сосудистые проявления (артериальные эмболии, инфаркт-пневмония, инфекционные аневризмы, внутрисердечные и внутриглазные кровотечения, повреждения Дженуя) Иммунологические проявления (гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор). Выделение микроорганизмов в крови, не относящееся к большим критериям.

На основании наличия больших и малых критериев формулируется диагноз. Определенный ИЭ основывается на наличии 2 больших критериев, 1 большого и 3 малых критериев или 5 малых критериев. Вероятный ИЭ выставляется при наличии 1 большого и 1 малого критерия или 3 малых критериев. В случае постановки альтернативного диагноза, разрешении симптомов в течение первых 4 дней на фоне проводимой антибиотикотерапии, а также отсутствии морфологических изменений при оперативном лечении или патологоанатомической секции в течение первых 4 дней антибиотикотерапии диагноз ИЭ исключается [15].

Таким образом, эхокардиография, положительные результаты бактериологического исследования крови и клиническая симптоматика имеют ключевое значение в диагностике ИЭ. Значимость критериев Duke повышена за счет дополнительных визуализирующих методов диагностики (мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, радиоизотопные методы диагностики). В случае культурально-негативного ИЭ для повышения вероятности выделения «привередливых» микроорганизмов необходимо проведение молекулярных и серологических методов диагностики.

**Антибактериальная терапия.** Лечение пациентов с ИЭ основывается на назначении антибактериальной терапии, в ряде случаев дополненной хирургической коррекцией сформировавшегося порока. Как и в предыдущей версии рекомендаций, в обновленном варианте принципиальное значение имеет этиотропная направленность антибактериальной терапии. Крайне важна потенциальная возможность антибактериальных препаратов проникать внутрь вегетаций и

их способность проявлять бактерицидный эффект. Подчеркивается синергидный эффект комбинаций ингибиторов клеточной стенки ( $\beta$ -лактамы антибиотики, гликопептиды) с аминогликозидами, что имеет важное значение для сокращения длительности терапии при стрептококковой этиологии ИЭ и полноценной эрадикации энтерококков. Вместе с тем, согласно обобщенным рекомендациям показания для назначения аминогликозидов существенно ограничены, в частности при ведении пациентов с ИЭ нативных клапанов стафилококковой этиологии. В тех случаях, когда назначение аминогликозидов рекомендуется, с целью уменьшения рисков развития нефротоксичности необходимо их однократное ведение в сут. Длительность антибактериальной терапии при поражении нативных клапанов в зависимости от возбудителя составляет 2-6 нед., при поражении протезированных клапанов – не менее 6 нед.

В случае этиологического значения стрептококков при ИЭ, препаратами выбора являются бензилпенициллин, амоксициллин и цефтриаксон. При аллергии на  $\beta$ -лактамы рекомендуется назначение ванкомицина. Длительность назначения препаратов при стрептококковой этиологии ИЭ в большинстве случаев составляет 4 нед. В случае неосложненного течения ИЭ при поражении нативных клапанов, выделении штаммов, высокочувствительных к  $\beta$ -лактамам, и их комбинации с аминогликозидами (гентамицин) допустима длительность 2 нед. (табл. 3).

Таблица 3. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Streptococcus* spp.

Схема	Доза, путь ведения	Длительность	Комментарии	
Пенициллино-чувствительные штаммы (МПК $\leq$ 125 мг/л)				
Стандартная схема терапии, 4 нед.				
Бензилпенициллин или Амоксициллин или Цефтриаксон	12-18 млн. ЕД, в/в 100-200 мг/кг/сут, в/в в 4-6 введений 2 г/сут, в/в или в/м в 1 введение	4 нед. 4 нед. 4 нед.	Предпочтительно у пациентов, старше 65 лет, с наличием нефропатии и поражением VIII пары черепно-мозговых нервов. При поражении протезированных клапанов, длительность – 6 нед.	
Стандартная схема терапии, 2 недели				
Бензилпенициллин или Амоксициллин или Цефтриаксон + Гентамицин или Нетилмицин	12-18 млн. ЕД, в/в 100-200 мг/кг/сут, в/в в 4-6 введения 2 г/сут, в/в или в/м в 1 введение + 3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение 4-5 мг/кг/сут, в/в в 1 введение	2 нед. 2 нед. 2 нед. 2 нед.		Допустимо в случае неосложненного ИЭ нативных клапанов.
При аллергии на $\beta$ -лактамы				
Ванкомицин	30 мг/кг/сут, в/в в 2 введения	4 нед.	При поражении протезированных клапанов, длительность – 6 нед.	
Штаммы, относительно резистентные к пенициллину (МПК 0,250-2 мг/л)				
Бензилпенициллин или Амоксициллин или Цефтриаксон + Гентамицин	12-18 млн. ЕД, в/в 100-200 мг/кг/сут, в/в в 4-6 введения 2 г/сут, в/в или в/м в 1 введение + 3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение	4 нед. 4 нед. 4 нед. 2 нед.	При поражении протезированных клапанов, длительность – 6 нед.	
При аллергии на $\beta$ -лактамы				
Ванкомицин + Гентамицин	30 мг/кг/сут, в/в в 2 введения + 3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение	4 нед. 2 нед.	При поражении протезированных клапанов, длительность – 6 нед.	

При стафилококковой этиологии ИЭ, в случае MSSA бактериемии как при поражении нативных, так и протезированных клапанов препаратом выбора является оксациллин. В случае аллергии на  $\beta$ -лактамы или бактериемии, вызванной MRSA штаммами, при поражении нативных и протезированных клапанов препаратом выбора является ванкомицин (табл. 4).

При ИЭ нативных клапанов стафилококковой природы назначение аминогликозидов не рекомендуется в виду высокого риска нефротоксичности. При поражении протезированных клапанов стафилококковой природы в схемы эрадикации возбудителя целесообразно включать рифампицин, который способен проявлять антибактериальное действие в биопленках (табл. 4).

Несмотря на высокую активность даптомицина в отношении грам(+) кокков, как основных возбудителей ИЭ, согласно рекомендациям данный препарат следует включать в схемы антибактериальной терапии ИЭ только при выделении MRSA. При этом отмечается более высокая эффективность даптомицина в сравнении с ванкомицином при MSSA и MRSA бактериемии (МПК > 1 мг/л). При отсутствии возможности парентерального введения препаратов допустим пероральный путь. Подтверждением этого является активность комбинации ципрофлоксацина и рифампицина при поражении нативных клапанов правосторонней локализации.

Таблица 4. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus* spp.

Схема	Доза, путь введения	Длительность	Комментарии
Нативные клапаны			
Метициллиночувствительные штаммы <i>Staphylococcus</i> spp.			
Оксациллин	12 г/сут, в/в в 4-6 введений У детей: 200-300 мг/кг/сут в 4-6 введений	4-6 нед.	Сопутствующее назначение гентамицина не показано в виду высокого риска нефротоксичности
Ко-тримаксозол + Клиндамицин	Сульфаметоксазол 4800 мг/сут и Триметоприм 960 мг/сут (в/в, 4-6 введений) 1800 мг/сут в 3 введения У детей: Сульфаметоксазол 60 мг/кг/сут и Триметоприм 12 мг/кг/сут (в 2 введения) Клиндамицин 40 мг/кг/сут в 3 введения	1 нед. в/в и 5 нед. внутрь 1 нед.	Активность в отношении <i>S. aureus</i>
При аллергии на β-лактамы, метицилин-резистентные штаммы <i>Staphylococcus</i> spp.			
Ванкомицин	30-60 мг/кг/сут, в/в в 2-3 введения У детей: 40 мг/кг/сут, в/в в 2-3 введения	4-6 нед.	
Даптомицин	10 мг/кг/сут, в/в в 1 введение У детей: 10 мг/кг/сут в 1 введение	4-6 нед.	Более высокая эффективность по сравнению с ванкомицином в отношении MSSA и MRSA (МПК > 1 мг/л)
Ко-тримаксозол + Клиндамицин	Сульфаметоксазол 4800 мг/сут и Триметоприм 960 мг/сут (в/в, 4-6 введений) 1800 мг/сут в 3 введения	1 нед. в/в и 5 нед. внутрь 1 нед.	Активность в отношении <i>S. aureus</i>
Протезированные клапаны			
Метициллино-чувствительные штаммы <i>Staphylococcus</i> spp.			
Оксациллин + Рифампицин + Гентамицин	12 г/сут, в/в в 4-6 введений 900-1200 мг/сут, в/в или внутрь в 2-3 введения 3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение У детей: Рифампицин 20 мг/кг/сут, в/в или внутрь в 2-3 введения	≥6 нед. ≥6 нед. 2 нед.	Однократное введение аминогликозидов для уменьшения риска развития нефротоксичности
При аллергии на β-лактамы, метицилин-резистентные штаммы <i>Staphylococcus</i> spp.			
Ванкомицин + Рифампицин + Гентамицин	30-60 мг/кг/сут, в/в в 2-3 введения 900-1200 мг/сут, в/в или внутрь в 2-3 введения 3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение	≥6 нед. ≥6 нед. 2 нед.	Однократное введение аминогликозидов в сутки для уменьшения риска нефротоксичности

Антибактериальная терапия при энтерококковой этиологии ИЭ должна носить строго комбинированный характер. Препаратами выбора являются аминопенициллины или гликопептиды в сочетании с аминогликозидами. При высокой степени резистентности штаммов энтерококков к гентамицину можно назначить стрептомицин в дозе 15 мг/кг/сут в 2 введения. Полноценной заменой аминогликозидам может служить цефтриаксон, актуальность назначения которого ассоциируется также со снижением риска нефротоксичности (табл. 5). При резистентности штаммов энтерококков к аминопенициллинам, в схемы терапии рекомендуют включать защищенные аминопенициллины или гликопептиды.

В случае выделения бактерий группы НАСЕК препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения, длительность назначения которых при поражении нативных клапанов составляет 4 нед., при поражении протезированных клапанов – 6 нед. [5].

При выборе эмпирической терапии у пациентов с ИЭ следует учитывать ряд обстоятельств, определяющих вид возбудителя и степень тяжести клинического течения. Прежде всего, это факторы риска (в/в наркомания и др.), протезирование клапанов и другие инвазивные манипуляции на сердце и крупных сосудах в анамнезе, предшествующая антибактериальная терапия. При выделении этиологически значимого возбудителя, в соответствии с антибиотикочувствительностью, терапия должна быть скорректирована [6].

Таблица 5. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Enterococcus* spp.

Схема	Доза, путь ведения	Длительность	Комментарии
Штаммы, чувствительные к $\beta$ -лактамам и гентамицину			
Амоксициллин + Гентамицин	200 мг/кг/сут, в/в в 4-6 введений 3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение	4-6 нед.	Терапия продолжается 6 недель в случае сохранения симптомов более 3 месяцев или при поражении протезированных клапанов
	У детей: Ампициллин 300 мг/кг/сут, в/в в 4-6 введений 3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 3 введения	2-6 нед.	
Ампициллин + Цефтриаксон	200 мг/кг/сут, в/в в 4-6 введений 4 г, в/в или в/м в 2 введения	6 нед.	Активность в отношении <i>E. faecalis</i>
	У детей: Цефтриаксон 100 мг/кг/12 ч., в/в или в/м	6 нед.	
Ванкомицин + Гентамицин	30 мг/кг/сут, в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение	6 нед. 6 нед.	

Таким образом, антибактериальная терапия ИЭ имеет выраженную этиологическую направленность, в подавляющем большинстве случаев должна носить комбинированный характер. Изменения в структуре факторов риска ИЭ, развитие антибиотикорезистентности у потенциальных возбудителей, а также наличие высокого риска нефротоксичности на фоне длительной терапии могут являться основаниями для коррекции существующих схем антибактериальной терапии пациентов с ИЭ.

**Хирургическое лечение.** В связи с высоким риском осложнений при ИЭ, по данным ряда авторов в хирургическом лечении нуждаются до 50% пациентов, перенесших ИЭ. Детальному изучению подлежит возможность проведения хирургической коррекции во время активной фазы эпизода ИЭ. С одной стороны, оперативное лечение позволяет избежать резкого прогрессирования сердечной недостаточности и разрушения клапанного аппарата сердца, а также снизить вероятность тромбоэмболических осложнений. С другой стороны, проведение данного лечения во время активной фазы сопряжено существенными рисками, прежде всего у коморбидных пациентов. В связи с этим, проведение оперативного лечения у пациентов с ИЭ в значительной степени носит индивидуальный характер.

Основными показаниями к оперативному лечению во время острой фазы ИЭ являются прогрессирование сердечной недостаточности, неконтролируемая инфекция и наличие факторов, способствующих высокому риску системных тромбоэмболических осложнений [5].

Таким образом, хирургическое лечение пациентов с ИЭ носит индивидуальный характер и прежде всего направлено на замедление прогрессирования сердечной недостаточности и снижения риска развития системных тромбоэмболических осложнений.

## Заключение

Обновленные рекомендации ECS освещают ключевые моменты, касающиеся проблемы ИЭ. В центре внимания представленных рекомендаций находятся вопросы профилактики, а также концепция специализированных центров и мультидисциплинарной команды, занимающейся лечением ИЭ, роль трансторакальной и чрезнащеводной эхокардиографии, новые критерии Duke, антибактериальная терапия. Одним из наиболее важных компонентов данных рекомендаций является концепция специализированных центров и мультидисциплинарной команды. В документе сказано: обследование и лечение пациентов уже на ранних этапах должно проводиться в специализированных центрах, располагающих возможностью экстренной кардиохирургической помощи и имеющих сформированную мультидисциплинарную команду специалистов по лечению эндокардита.

В основе диагностических критериев ИЭ лежат модифицированные критерии Duke, позволяющие разделить пациентов на группы с «Определенным», «Возможным» и «Отвергнутым» диагнозом ИЭ. Кроме того, авторы документа предложили добавить еще два больших критерия, обнаруживаемые с помощью визуализации: наличие околоклапанных очагов при компьютерной томографии и «патологическая активность вокруг зоны клапанного протеза» при позитронно-эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с мечеными лейкоцитами. При этом выявление с помощью визуализирующих методов признаков эмболий или сосудистых феноменов считается малым критерием.

Как и в предыдущем варианте, обновленный документ содержит подробные рекомендации по антибактериальной терапии в зависимости от вида микроорганизма и клинической ситуации. Вместе с тем, с учетом усугубляющейся проблемы антибиотикорезистентности возбудителей, в том числе и ИЭ, необходимо продолжить исследования, направленные на оптимизацию процесса диагностики и режимов терапии пациентов с ИЭ. Соблюдение отечественными специалистами принципов, освещенных в данных рекомендациях, позволит успешно противостоять проблеме ИЭ в нашей стране. В тоже время, отсутствие отечественных рекомендаций, затрагивающих проблему ИЭ, диктует необходимость дальнейшего изучения особенностей данной нозологии в нашей стране.

## Литература

1. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и соавт. Этиология инфекционного эндокардита в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т.17, №1. – С. 4-10.
2. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и соавт. Представления российских врачей об этиологии, диагностике и терапии инфекционного эндокардита // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т.16, №1. – С. 26-32.
3. Данилов А.И., Кречикова О.И. А. actinomycetemcomitans: клиническое значение, диагностика, антимикробная терапия // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, №4. – С. 276-279.
4. Данилов А.И., Козлов Р.С., Данилова Е.М., Осипенкова Т.А. Реальная практика применения эхокардиографии при диагностике инфекционного эндокардита в РФ // Материалы IX Национального конгресса терапевтов. – М., 2014. – С. 62.
5. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // European Heart Journal. – 2015. – V.36, N44. – P. 3075-3128.
6. Thuny F., Grisoli D., Collart F. et. al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives // Lancet. – 2012. – V.379. – P. 965-975.
7. Dayer M.J., Jones S., Prendergast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // Lancet. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
8. Pasquali S.K., He X., Mohamad Z., McCrindle B.W. et. al. Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines // American Heart Journal. – 2012. – V.163. – P. 894-899.
9. Pant S., Patel N.J., Deshmukh A., Golwala H. et. al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve re-placement in the United States from 2000 to 2011 // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – V.65. – P. 2070-2076.
10. Polewczyk A., Janion M., Podlaski R., Kutarski A. Clinical manifestation of leaddependent infective endocarditis: analysis of 414 cases // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2014. – V.33. – P. 1601-1608.
11. Desimone D.C., Tleyjeh I.M., Correa de Sa D.D., Anavekar N.S. et. al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines // Circulation. – 2012. – V.126. – P. 60-64.
12. Chambers J., Sandoe J., Ray S., Prendergast B. et. al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group // Heart. – 2014. – V.100. – P. 524-527.
13. Chu V.H., Sexton D.J., Cabell C.H., Reller L.B. et. al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection // Clinical Infectious Diseases. – 2005. – V.41. – P. 406-409.
14. Yu C.W., Juan L.I., Hsu S.C., Chen C.K. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis // The American Journal of Emergency Medicine. – 2013. – V.31. – P. 935-941.
15. Thuny F., Gaubert J.Y., Jacquier A., Tessonier L. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2013. – V.106. – P. 52-62.

**Информация об авторах**

*Данилов Андрей Игоревич* – ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

*Козлов Сергей Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: snk@antibiotic.ru

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

УДК 616.155.392:616.72-002.77

## РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

© Молоткова С.А., Молотков А.О., Литвинова И.А., Базина И.Б., Хохлова Ю.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) характеризуется множеством различных признаков и у разных больных может проявляться по-разному. Установлено, что у данной категории пациентов на всех стадиях заболевания выявляются нарушения иммунного статуса, наиболее выраженные на стадиях ремиссии и рецидива заболевания. Появление этих нарушений на стадии ремиссии определяется последствиями цитостатической терапии, что приводит к значительному ухудшению параметров клеточного иммунитета и может стать причиной развития аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматологических. Их клиническая картина может быть скрыта под маской острого лейкоза и затруднять своевременную диагностику. Одним из таких заболеваний является хронический рецидивирующий полихондрит (ХРП), который представляет собой генерализованное прогрессирующее воспаление хрящевой ткани. Заболевание очень редко встречается в клинической практике, поэтому любой случай ХРП является важным с точки зрения диагностики и дальнейшей тактики ведения пациента. Целью публикации явилось описание одного из клинических случаев острого миелобластного лейкоза в сочетании с ХРП. Это расширит представления об этом заболевании и поможет оптимизировать тактику ведения таких пациентов.

*Ключевые слова:* острый миелобластный лейкоз, хронический рецидивирующий полихондрит, хрящевая ткань

## RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF ACUTE NONLYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: CASE IN CLINICAL PRACTICE

Molotkova S.A., Molotkov A.O., Litvinova I.A., Bazina I.B., Khokhlova U.A.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* acute myeloid leukemia (AML) is characterized by many different symptoms and different patients may manifest differently. It was established that in this category of patients at all stages of the disease immune status lesions were detected, most pronounced at the stages of remission and relapse. The emergence of these disorders in remission is determined by the effects of cytostatic therapy, which leads to a significant deterioration of the parameters of cellular immunity and may cause the development of autoimmune diseases, including rheumatological. Their clinical picture may be uncertain under the guise of acute leukemia and impede timely diagnosis. One of such diseases is chronic relapsing polychondritis (CRP), which is a generalized progressive inflammation of cartilages. The disease is very rare in clinical practice; therefore, any case of CRP is important from the point of view of diagnosis and further tactics of patient management. The aim of the publication was to describe clinical cases of acute myeloid leukemia in combination with CRP. It will enhance the understanding of the disease and help to optimize the tactics of management of such patients.

*Key words:* acute myeloblastic leukemia, chronic relapsing polychondritis, cartilaginous tissue

## Введение

Острый миелобластный лейкоз представляет собой опухолевое заболевание кроветворной ткани, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки, накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых клеток (бластов). Клиническая симптоматика острого лейкоза обычно неспецифична, вариабельна и связана с уменьшением продукции нормальных гемопоэтических клеток и поражением лейкозными клетками других органов. В связи с этим основными синдромами при острых лейкозах являются: синдром интоксикации, анемический, геморрагический синдромы, инфекции, синдромы, связанные с поражением и нарушением функции каких-либо внутренних органов. Установлено [2], что у данной категории пациентов помимо вышеуказанных синдромов на всех стадиях заболевания выявляются нарушения иммунного статуса в виде изменения содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов крови и концентрации иммуноглобулинов сыворотки. Независимо от стадии снижается содержания в крови НК-клеток. Наиболее выражены эти расстройства на стадиях ремиссии и рецидива заболевания. Появление этих нарушений на стадии ремиссии

определяется последствиями цитостатической терапии, что приводит к значительному нарушению параметров клеточного иммунитета и может стать причиной развития аутоиммунных заболеваний, к числу которых относятся ревматологические заболевания.

Хронический рецидивирующий полихондрит (ХРП) – это редкое ревматологическое заболевание предположительно аутоиммунной природы, характеризующееся распространенным воспалительным поражением хрящевых структур (полихондропатия) и соединительной ткани ушей, суставов, носа, гортани, трахеи, глаз, клапанов сердца, почек и кровеносных сосудов [1]. Пик заболеваемости приходится на пятую декаду жизни. Более 30% больных имеют ассоциированное, обычно аутоиммунное или гематологическое, заболевание: системный васкулит, СКВ, ревматоидный артрит, спондилоартропатии, синдромы нарушения миелопоэза, болезнь Ходжкина и др. [14, 15]. Заболевание очень редко встречается в клинической практике – 3,5 случая на 1 млн. населения. Пятилетняя выживаемость составляет около 74% [4, 7, 10]. Описания ХРП единичны в отечественной и зарубежной литературе. В связи с этим, любой случай данного заболевания может помочь в определении тактики ведения пациента и дальнейшего прогноза для жизни и здоровья.

Цель публикации – продемонстрировать один из клинических случаев хронического рецидивирующего полихондрита у пациентки с острым миелобластным лейкозом.

## Методика

Диагностика ХРП представляет немалые трудности в связи с редкостью заболевания и разнообразием клинической симптоматики. Кроме того, происхождение, провоцирующие факторы и патогенетические механизмы этого загадочного заболевания неизвестны [13, 14]. Аутоиммунный механизм заболевания подтверждается обнаружением у больных в период высокой активности заболевания в крови большого количества антител к коллагену II типа, в поврежденной хрящевой ткани при иммунофлюоресценции определяются депозиты IgG, IgA, IgM и C3 [4, 7, 10]. В патогенезе ХРП большое значение придают антинейтрофильным антителам [16]. Не исключается роль инфекционных агентов как пускового механизма для развития аутоиммунных нарушений [1, 4, 7, 10].

Вопрос о диагностических критериях рецидивирующего полихондрита остается на сегодняшний день весьма спорным [4, 5, 7]. Предложено несколько вариантов критериев, наиболее удачными из которых некоторые авторы считают критерии McAdam [6, 7], в которых приоритет отдается клиническим признакам. Диагноз достоверен при наличии не менее 3-х из 6-ти следующих критериев: двустороннее воспаление ушных раковин (85-90%), неэрозивный серонегативный артрит (52-85%), хондрит носовой перегородки (48-72%), воспаление глаз (до 50% случаев), поражение хрящевых структур органов дыхания (гортань, трахея, бронхи), вестибулярные нарушения (до 25% случаев). В случае недостаточного числа критериев требуется гистологическое подтверждение, либо эффект от терапии кортикостероидами.

При гистологическом исследовании пораженного хряща выявляются участки метахромазии, дегенерации хондроцитов, внедрение в толщу хряща активных фибробластов, разволокнение, лизис и секвестрация хрящевого матрикса. В перихондральных тканях обнаруживается очаговая или диффузная инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками. В некоторых отделах (склеры, дуга аорты) находят изменения эластиновых волокон (дегенерация, некроз), распад коллагеновых фибрилл, последующие фиброзирующие изменения, воспалительный процесс в стенках сосудов [7, 8].

При исследовании под электронным микроскопом некоторые авторы обнаруживали в хрящевой ткани больных рецидивирующим полихондритом большое количество так называемых матриксных гранул, намного превышающих их содержание в здоровом хряще и похожих на лизосомы [11, 12]. Наличие значительного количества лизосом и их ферментов в хряще, вероятно, может обусловить дегградацию протеинополисахаридного комплекса хряща с последующим разрушением и фиброзом хрящевой ткани [15].

## Описание клинического случая

Представим описание случая рецидивирующего полихондрита у пациентки с острым миелобластным лейкозом. В ноябре 2013 года в гематологический центр г. Смоленска планово госпитализирована больная Ш., 64 лет с жалобами на выраженную общую слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, боли умеренной интенсивности в хрящах носа.

Эта пациентка наблюдалась в гематологическом центре с мая 2011 года. В январе 2011 года пациентка впервые заметила у себя немотивированную общую слабость, повышенную утомляемость. Эти симптомы нарастали и в мае она обратилась за медицинской помощью. При обследовании в общем анализе крови у больной был выявлен лейкоцитоз с бластозом 69% и анемия. Пациентка была госпитализирована в гематологический центр с диагнозом «Острый лейкоз». Дальнейшее обследование выявило 71% бластов в костном мозге. При иммунофенотипировании верифицирован острый миелобластный лейкоз FAB-вариант M0. Было проведено лечение по схеме «7+3» (Ida) – цитарабин с идарубицином. Традиционный даунорубицин был заменён на идарубицин в связи с наличием у пациентки факторов риска неблагоприятного прогноза (возраст старше 60 лет, лейкоцитоз в дебюте заболевания выше  $30 \times 10^9/\text{л}$ ). Идарубицин менее кардиотоксичен, обладает более высокой эффективностью в отношении бластов и поэтому более предпочтителен у данной больной. После проведенного курса получена полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР). В последующем проводились консолидационные курсы по программе «7+3» (цитарабин с митоксантроном), полная клинико-гематологическая ремиссия сохранялась. Больная была переведена на противорецидивные курсы по программе «5+2» (цитарабин с 6-меркаптопурином). Проведено 5 курсов, ПКГР сохранялась. С июля 2012 года химиотерапию не получала.

В июне 2013 года при плановом исследовании костного мозга диагностирован костномозговой рецидив заболевания, при повторном иммунофенотипировании установлен ФАВ-вариант M0. Начата полихимиотерапия (ПХТ) по схеме «7+3» (цитарабин с митоксантроном). Из-за отсутствия эффекта от проводимой терапии, длительных периодов агранулоцитоза, состояние расценено как «Острый миелобластный лейкоз, вариант M0, рецидив I, терминальная стадия» и больная переведена на курсы малыми дозами цитозара. В октябре 2013 года у пациентки появились боли в хрящах носа, его заложенность. В связи с этими жалобами, а также необходимостью обследования, заместительной терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентка вновь была госпитализирована в гематологический центр.

При осмотре общее состояние средней тяжести, сознание ясное, конституция нормостеническая, кожные покровы бледные, чистые, сухие, тургор снижен, периферических отеков нет, лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены. Переносица уширена, отечна, деформирована, при пальпации болезненна. Суставы обычной конфигурации с сохраненными в полном объеме безболезненными активными и пассивными движениями. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, приглушены, тахикардия 100 ударов в минуту, мягкий систолический шум на верхушке и в точке Боткина. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Таблица. Динамика общего анализа крови у пациентки Ш. с рецидивирующим полихондритом на фоне острого миелобластного лейкоза

Дата	Э, $10^{12}/\text{л}$	Нб, г/л	Л, $10^9/\text{л}$	бласты %	Э %	П %	С %	Л %	М %	Тр., $10^9/\text{л}$	СОЭ, мм/ч
9.11	2,81	87	11,4	36	1	1	10	46	5	18	40
13.11	3,33	106	11,2	43	-	3	5	46	3	84	55
22.11	3,31	106	59,6	70	-	3	5	14	6	72	43
29.11	3,37	110	99,9	67	-	3	2	27	1	95	40

Как видно из таблицы, у пациентки Ш. имела место отрицательная динамика со стороны картины крови: на фоне тяжелой тромбоцитопении и анемии стало расти количество бластов. Улучшение показателей красной крови и тромбоцитов объясняется ежедневными трансфузиями эритромаксы и тромбоконцентрата.

При СКТ головного мозга обнаружена хроническая риносинусопатия, воспалительный процесс в хрящевом отделе носовой перегородки и хрящах носа с признаками их объемного увлечения и структурными изменениями в виде мелких очагов деструкции.

При проведении ЭхоКГ выявлены уплотнение и утолщение створок аортального клапана, аортальная регургитация I-II степени, расширение корня аорты, концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ с нарушением его диастолической функции по I типу.

За время нахождения в стационаре боли в хрящах носа усилились, сохранялись заложенность носа и периодические необильные выделения светлого цвета из носовых ходов, появилась седловидная деформация наружного носа за счет деструкции носовых хрящей. Кроме того, появились боли в височно-нижнечелюстных суставах. При R-логическом исследовании выявлены признаки

неэрозивного артрита. Пациентка была проконсультирована оториноларингологом, при осмотре выявлена умеренная деформация наружного носа, западение спинки носа в хрящевой области. При передней риноскопии носовая перегородка уширена, утолщена, отечна, обилие корок на слизистой. Органы зрения, слуха – без особенностей. Заключение: перихондрит хрящей носа, передний сухой ринит. Был взят мазок со слизистой оболочки носа для бактериологического исследования. В посевах обнаружена *Stenotrophomonas maltophilia* ( $10^8$  КОЕ/тамп).

Больная была проконсультирована ревматологом. Заключение: рецидивирующий полихондрит, впервые выявленный. Диагноз рецидивирующего полихондрита был установлен с использованием критериев McAdam [6, 7] на основании хондрита носовой перегородки с расплавлением хрящей носа и формированием седловидной деформации, признаков поражения аорты и аортального клапана с развитием аортальной недостаточности, неэрозивного серонегативного воспалительного артрита височно-нижнечелюстных суставов.

Пациентке проводилось лечение: ежедневные трансфузии отмытых эритроцитов и тромбоконцентрата, дицинон 0,25 – 2 таблетки 3 раза в день, инвалз 1,0 – внутривенно, микосист 100 мг – 1 капсула 2 раза в день, конкор – 5 мг утром, ксефокам – 7 мг в 200 мл физиологического раствора через день, полихимиотерапия – гидреа 0,5 - 3 капсулы 3 раза в день в комбинации с 6-меркаптопурином 150 мг в сут. в течение 3 дней. На фоне проводимого лечения улучшилось общее состояние пациентки, уменьшились боли в хрящах носа и общая слабость. Больная была выписана под наблюдение участкового терапевта и гематолога с рекомендациями продолжить приём НПВС. Основные препараты для лечения перихондрита (глюкокортикоиды и иммунодепрессанты) не могли быть использованы у данной пациентки в виду тяжести основного заболевания.

### Обсуждение клинического случая

Впервые заболевание описано Я. Варстенхорстом у пациента с системным заболеванием, проявлявшимся отеком наружного уха, разрушением носовой перегородки, лихорадкой и артритом. К.М. Пирсон с соавт. впервые ввели термин «рецидивирующий полихондрит» и подробно описали клинические признаки у нескольких своих больных, наряду с уже существующими в литературе [10].

Клинические проявления рецидивирующего полихондрита разнообразны по локализации, выраженности и продолжительности. В патологический процесс могут вовлекаться все типы хряща: эластический хрящ уха и носа, гиалиновый хрящ суставов, хрящевая ткань трахеобронхиального дерева, а также другие структуры, богатые протеогликанами: глаза, внутреннее ухо, сосуды.

Хондрит носа наблюдается у 82% больных [1, 3]. Поражается хрящевая перегородка носа, что проявляется его седловидной деформацией. Это результат длительно текущего воспаления хрящевой ткани носа, при котором происходит коллапс хряща и спадение спинки носа. Однако этот признак может появиться и при первом приступе заболевания [1]. Кроме того, может быть заложенность носа, ринорея, носовые кровотечения, болезненное чувство распирания в области переносицы. Иногда воспаление носа протекает клинически скрыто, болевой синдром не всегда сопутствует развитию деформации носа.

Воспалительные изменения ушных раковин наблюдаются у большинства больных [1, 3]. Появляется болезненность, отечность, уплотнение, фиолетово-эритематозная окраска наружного уха, не затрагивающая мочку. Воспалительный процесс обычно двухсторонний: если в начале болезни поражена одна ушная раковина, то в последующие атаки воспаляется контралатеральное или оба уха. Атаки могут продолжаться от нескольких дней до нескольких недель и иногда завершаются спонтанно. Затяжные и повторные эпизоды воспаления приводят к постепенному уменьшению хрящевой ткани и деформации ушной раковины. Ухо становится дряблым, отвисшим, бесформенным – «ухо в виде цветной капусты». Воспаление может захватывать ретроаурикулярные мягкие ткани, слуховой проход, структуры среднего и внутреннего уха, являясь причиной слуховых и вестибулярных расстройств.

Разнообразные глазные симптомы встречаются у ½ больных. Они обусловлены воспалением соединительнотканной оболочки глаза. Развивается проптоз с хемозом, периорбитальный отек, офтальмоплегия. Описаны случаи склерита или эписклерита, негранулематозного увеита, конъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита, ретинопатии (микроаневризмы, геморрагии, экссудаты), венозных и артериальных тромбозов сетчатки, ишемической нейропатии глазного нерва у больных рецидивирующим полихондритом [1-4].

Суставной синдром при рецидивирующем полихондрите варьирует от артралгий до моноартрита или полиартрита с вовлечением крупных и мелких суставов и парастеральных сочленений. Классическим проявлением артропатии при рецидивирующем полихондрите является

асимметричный, неэрозивный, недеформирующий артрит, прекращающийся спонтанно или на фоне нестероидных противовоспалительных препаратов. Вовлечение грудинно-реберных сочленений может приводить к боли в грудной клетке и ограничению дыхательной экскурсии.

Поражение сердечно-сосудистой системы встречается в 25% случаев рецидивирующего полихондрита и является второй по частоте причиной смерти пациентов после поражения дыхательных путей. Наиболее часто развивается аортальная недостаточность, что представляется самым серьезным осложнением рецидивирующего полихондрита после поражения респираторного тракта. Она, как правило, сопровождается расширением корня аорты, что отличает ее от аортальной недостаточности при других ревматических заболеваниях. Реже наблюдаются перикардиты, аритмии и нарушения проводящей системы сердца.

Поражение дыхательных путей является наиболее тяжелым и прогностически значимым проявлением рецидивирующего полихондрита. Поражение дыхательных путей может быть первым изолированным проявлением заболевания, что является причиной неверной трактовки этих клинических симптомов, постановки ошибочного диагноза бронхолегочной инфекции и назначения антибиотиков. Циклическое течение рецидивирующего полихондрита со спонтанными ремиссиями создает впечатление об эффективности антибиотикотерапии, что еще больше отдаляет правильный диагноз.

Симптоматика поражения дыхательных путей при рецидивирующем полихондрите зависит от локализации и протяженности поражения. Ограниченное поражение дыхательных путей может быть асимптомным. При локализации воспаления в области гортани и трахеи появляется непродуктивный кашель, дисфония, стридорозное дыхание, инспираторная одышка, осиплость голоса, болезненность в области щитовидного хряща или передней стенки трахеи. При поражении бронхов 1-го и 2-го порядка клиническая картина напоминает бронхиальную астму.

Рецидивирующий полихондрит может протекать под маской (помимо бронхолегочной инфекции) аллергии, травматического повреждения, опухоли, системного васкулита или другого ревматического заболевания. В среднем от первого обращения к врачу до постановки диагноза рецидивирующего полихондрита проходит 2,9 года. По статистике диагноз устанавливается более чем через год у 68% пациентов, каждый третий из них проходит обследование у 5 и более специалистов, прежде чем устанавливается диагноз [1, 11, 12].

Сочетание с другими заболеваниями встречается менее 1 % [4, 7, 8]. Рядом авторов предполагается ассоциация с некоторыми неопластическими процессами (опухолями мочевого пузыря, молочной железы, бронхов, толстой кишки, прямой кишки, легких, поджелудочной железы, голосовых связок) [3].

Заболевание обычно начинается остро, может принимать хроническое течение с периодическими обострениями, длящимися от нескольких дней до месяцев. С каждым обострением в процесс вовлекается все больше хрящевых структур и выявляются изменения органов чувств. Прогноз в отношении выздоровления неблагоприятный. Длительность болезни варьирует от нескольких месяцев до 20 лет. Смерть наступает от респираторной или сердечно-сосудистой недостаточности [10].

## Заключение

Таким образом, представленный случай представлял собой вариант паранеопластического рецидивирующего полихондрита при остром миелобластном лейкозе. Вероятно, иммунологические нарушения и иммунодефицит вследствие основного заболевания и проводимой цитостатической терапии, присоединение инфекции (*Stenotrophomonas maltophilia*) явились провоцирующими факторами для развития рецидивирующего полихондрита у данной пациентки. Активный локальный инфекционный процесс стал основной причиной столь быстрого расплавления хрящей носа. Развитие рецидивирующего полихондрита при остром миелобластном лейкозе является крайне неблагоприятной в прогностическом плане сочетанной патологией, ограничивающей применение основных патогенетических препаратов, используемых в лечении ХРП.

## Литература

1. Дегтярев О.В., Ткаченко Т.А., Рагузова А.М. и др. // Случай хронического атрофирующего полихондрита. – <http://www.mediasphera.ru>
2. Смирнова О.В., Савченко А.А., Барчук В.Т. // Клинико-иммунологическое состояние больных в зависимости от стадии острого нелимфобластного и острого лимфобластного лейкозов // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №3. – С. 34-39.

3. Buckner J.H., Wu J.J., Reife RA, Terato K., Eyre D.R. Autoreactivity against matrilin-1 in a patient with relapsing polychondritis // *Arthritis and Rheumatology*. – 2000. – V.43, N4. – P. 939-943.
4. Cohen P.R. Paraneoplastic relapsing polychondritis // *Archives of Dermatological Research*. – 2007. – V.143, N7. – P. 949-950
5. Dyrsen Molly. Angiocentric Lesions of the Head and Neck // *Head Neck Pathology*. – 2008. – V.2, N2. – P. 116-130.
6. Edrees A. Relapsing polychondritis: a description of a case and review article // *Rheumatology International*. – 2011. – V.31, N6. – P. 707-713.
7. Relapsing polychondritis (RP) is a severe, episodic, and progressive inflammatory condition Diseases // *Conditions*. – <http://emedicine.medscape.com>
8. Relapsing Polychondritis // <http://www.diseasesatoz.com/relapsing-polychondritis.htm>
9. Рецидивирующий полихондрит. – <http://www.pitermed.com/simptomny-bolezni>
10. Lahmer T., Treiber M., von Werder A. et al. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces // *Autoimmunity Reviews*. – 2010. – V.9, N8. – P. 540-546.
11. Rafeq S., Trentham D., Ernst A. Pulmonary manifestations of relapsing polychondritis // *Clinics in Chest Medicine*. – 2010. – V.31, N3. – P. 513-518.
12. Rapini R.P., Warner N.B. Relapsing polychondritis // *Clinics in Dermatology*. – 2006. – V.24, N6. – P. 482-485.
13. Tanaka Y., Nakamura M., Matsui T. et al. Proteomic surveillance of autoantigens in relapsing polychondritis // *Microbiology and Immunology*. – 2006. – V.50, N2. – P. 117-126.
14. Yamaoka K., Saito K., Hanami K., Nakayamada S. et al. A case of life-threatening refractory polychondritis successfully treated with combined intensive immunosuppressive therapy with methotrexate // *Modern Rheumatology*. – 2007. – V.17, N2. – P. 144-147.

### **Информация об авторах**

*Молокова Светлана Андреевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [artem-new@mail.ru](mailto:artem-new@mail.ru)

*Молотков Артем Олегович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [artem-new@mail.ru](mailto:artem-new@mail.ru)

*Литвинова Ирина Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [A-781@yandex.ru](mailto:A-781@yandex.ru)

*Базина Ирина Борисовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [billy\\_boss@mail.ru](mailto:billy_boss@mail.ru)

*Хохлова Юлия Анатольевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [kho.julia@list.ru](mailto:kho.julia@list.ru)

УДК 618.3-06

**ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ РУБЦОВОЙ ДЕФОРМАЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ**© Сергеева Ю.А.<sup>2</sup>, Иванян А.Н.<sup>1</sup>, Густоварова Т.А.<sup>1</sup>, Крюковский С.Б.<sup>1</sup>, Киракосян Л.С.<sup>1</sup>, Бельская Г.Д.<sup>1</sup>, Кузьминых В.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40

*Резюме:* целью работы явилась оценка результатов хирургической коррекции рубцовой деформации шейки матки в родах на базе Клинической больницы №1 г. Смоленска. Было выявлено, что рубцовая деформация шейки матки является показанием к кесареву сечению в 2% случаев. На основании медицинской документации изучались особенности течения настоящей и предшествующей беременности. Пластика рубцовой деформации шейки матки проводилась в раннем послеродовом периоде. При наличии глубоких разрывов шейки матки до сводов влагалища родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения. При сохранении циркулярных волокон роды велись через естественные родовые пути. Было выявлено, что значимыми факторами риска формирования рубцовой деформации шейки матки являются воспалительные заболевания гениталий и внутриматочные вмешательства. Оценивалось течение послеоперационного периода. Через 6 мес. после родоразрешения более чем 94% женщин отклонений от нормы не имели. Были полностью восстановлены анатомо-функциональные показатели шейки матки, что, в свою очередь, является профилактикой фоновых и предраковых заболеваний, способствует восстановлению нормального биоценоза влагалища, а также снижает риск невынашивания и преждевременных родов при последующих беременностях.

*Ключевые слова:* рубцовая деформация шейки матки, кесарево сечение, пластика шейки матки

**THE POSSIBILITIES OF SURGICAL CORRECTION OF CICATRICIAL-DEFORMED CERVIX UTERI IN PREGNANT WOMEN**Sergeeva I.A.<sup>2</sup>, Ivanyan A.N.<sup>1</sup>, Gustovarova T.A.<sup>1</sup>, Krukovsky S.B.<sup>1</sup>, Kiracosyan L.S.<sup>1</sup>, Belskaya G.D.<sup>1</sup>, Kuzminyh V.V.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28<sup>2</sup>Smolensk Clinic Hospital N1, Russia, 214019, Smolensk, Frunze St., 40

*Summary:* on the basis of Smolensk Clinical hospital №1 an assessment of the results of surgical correction of cicatricially deformed in labor cervix was carried out. Cicatricially deformed cervix was established to be an indication for cesarian section in 2 % of all cases. Also according to medical records, peculiarities of previous and present gestation course were studied. On the fourth stage of labor hysterotracheloplasty was carried out. In patients with deep lacerations of cervix to the vaginal vaults delivery was carried out by Caesarian section. If the circular fibers were preserved, the labor was performed through maternal passages. A significant risk factor of cicatricially deformed cervix was found out to be genital inflammations and intrauterine interventions. The course of the postoperative period was analyzed. In 6 months after delivery more than 94% of women with hysterotracheloplasty did not have any abnormalities. Normal anatomic and functional cervix indicators are the prophylaxis of background and pre-malignant diseases. They also contribute to the restoration of normal vaginal biocenosis and reduce the risk of miscarriage and premature delivery in subsequent pregnancies.

*Key words:* cicatricial-deformed cervix uteri, cesarean section, tracheloplasty

**Введение**

Проблема рубцовой деформации шейки матки (РДШМ) актуальна в современной медицине, так как возникающие при этом анатомические и функциональные изменения являются не только благоприятным фоном для развития воспалительных и предраковых заболеваний, но и могут быть причиной бесплодия, невынашивания беременности. Частота встречаемости РДШМ колеблется в значительных пределах (15,3-54,9%), а у женщин репродуктивного возраста может достигать 70% [11]. По литературным данным в 40-60% случаев наблюдаений рубцовая деформация шейки матки обусловлена расхождением швов после ушивания послеродовых разрывов с формированием ее несостоятельности [3]. Ключевым моментом является неправильная методика восстановления целостности шейки матки, а также использование устаревшего шовного материала. Часто при ушивании шейки матки используют кетгут, недостатки которого широко известны. При этом в арсенале врача в настоящее время имеются современные быстро рассасывающиеся шовные

материалы. Основной целью при восстановлении шейки матки после родов является достижение гемостатического эффекта. При хирургических манипуляциях края поврежденной шейки грубо захватываются, что может приводить к значительной деформации органа после заживления. Также используются инструменты, которые ввиду своей травматичности являются дополнительным фактором заживления шейки матки вторичным натяжением после ее ушивания [7]. Кроме того, 25% разрывов шейки в родах не восстанавливаются вовсе (небольшие разрывы менее 1 см, при отсутствии обильного кровотечения) [3, 8, 12]. К сожалению, нередко пациентки с РДШМ не наблюдаются в женской консультации или не получают вовремя адекватное лечение данной патологии, сталкиваясь с последствиями имеющейся рубцовой деформации шейки матки уже во время последующей беременности. Основным объективным признаком РДШМ является несостоятельность наружного маточного зева, который либо зияет, либо пропускает целиком исследующий палец [6].

Целью работы явилась оценка результатов хирургической коррекции рубцовой деформации шейки матки в родах для оптимизации ведения беременных с данной патологией.

## Методика

Исследование проводилось на базе женской консультации, родильного отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. Главным критерием для постановки диагноза «Рубцовая деформация шейки матки» явилось наличие несостоятельности наружного зева, пропускающего кончик или целиком исследующий палец, выявленное до беременности при бимануальном вагинальном осмотре и проведении кольпоскопии, а также наличие «старых» разрывов шейки матки, деформирующих цервикальный канал.

По данным нашего исследования за период с 2003 по 2014 гг. В ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска было проведено 5 766 операций кесарево сечение, из них рубцовая деформация шейки матки явилась показанием к оперативному родоразрешению в 115 случаях (2%). Определяющим критерием для хирургического вмешательства явились глубокие разрывы шейки матки до свода влагалища с повреждением циркулярных волокон. При наличии незначительной РДШМ с сохранением циркулярных волокон внутреннего зева и отсутствии других акушерских показаний для оперативного родоразрешения, роды велись через естественные родовые пути. В случае появления в родах признаков начавшегося разрыва шейки матки по «старому» рубцу проводилось немедленное оперативное родоразрешение.

Для оценки особенностей течения родов и послеродового периода при наличии рубцовой деформации шейки матки были обследованы 74 повторнородящие женщины с РДШМ, составившие основную группу, и 80 повторнородящих женщин с неизменной шейкой матки (контрольная группа). Из основной группы была выделена подгруппа «А», включающая в себя 56 беременных: 50 пациенток с выраженной рубцовой деформацией шейки матки (глубокие «старые» разрывы с повреждением циркулярных волокон) родоразрешались оперативно, в раннем послеоперационном периоде им проводилась пластическая операция с последующим наблюдением в кабинете патологии шейки матки; 6 женщин с незначительной РДШМ (деформация цервикального канала без повреждения циркулярных волокон) были родоразрешены через естественные родовые пути с последующей цервикопластикой. Подгруппу «В» составили 18 пациенток, родоразрешенные путем операции кесарево сечение, которым не проводилась пластика шейки матки. Подгруппы «А» и «В» сопоставимы между собой по основным характеристикам.

На основании медицинской документации (индивидуальная карта беременной, обменная карта, история родов) изучались особенности течения предыдущей беременности, гинекологического анамнеза у данной категории женщин. При обследовании беременных и родоразрешенных женщин применялись следующие методы: бактериоскопические, бактериологические, гистоморфологические, кольпоскопия с проведением цитологического исследования, оценка биоценоза влагалища, полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения наличия вируса папилломы человека (ВПЧ), ультразвуковая диагностика (цервикометрия, доплерометрия нисходящих ветвей маточных артерий). Перед операцией кесарева сечения с последующей пластикой шейки матки обязательным условием являлась санация нижних отделов урогенитального тракта при воспалительных процессах. Также проводилась расширенная кольпоскопия с цитологическим исследованием мазка-отпечатка для исключения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, рака шейки матки. Техника операции заключалась в следующем: первым этапом проводилась лапаротомия, кесарево сечение в нижнем сегменте матки; вторым этапом – пластическая операция. Шейка матки обнажалась на зеркалах, края «старого» разрыва захватывались атравматичными зажимами. На 1 см выше угла разрыва накладывался первый (гемостатический) шов с вкалыванием и выкалыванием со стороны слизистой оболочки влагалищной части шейки матки без захвата эндоцервикса. Рубец иссекался в пределах здоровых тканей с последующим гистологическим исследованием полученного материала, затем

производилось ушивание раны однорядными узловыми швами с применением современных рассасывающихся материалов (плетеный полигладин с покрытием). Швы накладывались на расстоянии 0,5-0,7 см методом «косого» укола, полностью захватывающего мышечный слой и не затрагивающего эндоцервикс, что позволило достигнуть плотного соприкосновения раневых поверхностей шейки матки, создать оптимальные условия для заживления раны первичным натяжением и избежать развития эктропиона в области послеоперационного рубца. Продолжительность второго этапа составила  $10 \pm 5$  мин., кровопотеря –  $60 \pm 10$  мл.

Анализировалось течение послеоперационного периода с учетом клинических, лабораторных показателей, данных УЗИ. Перед выпиской шейка матки осматривалась в зеркалах с целью оценки состоятельности швов, наличие отека, налета, инфильтрации тканей. В дальнейшем всем пациенткам рекомендовалось наблюдение в кабинете патологии шейки матки, через 6 и 12 мес. – осмотр шейки матки в зеркалах, взятие мазков на онкоцитологию и степень чистоты, проведение кольпоскопии и взятие биопсии по показаниям.

Для обработки данных, полученных при обследовании больных, использовались методики, принятые в медицинской статистике (критерий хи-квадрат для произвольных таблиц методом Пирсона) [15].

## Результаты исследования и их обсуждение

На основании архивных историй родов выявлено, что из 74 женщин основной группы только 19 женщинам (25,7%) в предыдущих родах проводилось ушивание разрывов шейки матки, в контрольной группе данный показатель встречался достоверно реже – у 7 (8,75%). Это коррелирует с литературными данными, согласно которым травма шейки матки возникает у 17-27% первородящих [7]. Для подавляющего большинства пациенток (63 беременные – 85,1%) наличие у них «старых» разрывов шейки матки оказалось неожиданной находкой, выявленной при осмотре в приемном отделении. Внутриматочные вмешательства до наступления настоящей беременности (выскабливания полости матки по поводу прерывания беременности, полипэктомии, гиперплазии эндометрия) имели место у 25 женщин основной группы (33,8%), что достоверно чаще, чем в контрольной группе (10 пациенток – 12,5%). При анализе предыдущих родов выявлено, что в основной группе явления вульвовагинита накануне родов встречались у 52 (70,3%), в контрольной группе – у 37 (46,3%). Предшествующие роды в сроке беременности 41 неделя в основной группе состоялись у 15 беременных (20,2%), в контрольной группе – у 10 женщин (12,5%). У 1 пациентки основной (1,4%) и у 8 пациенток (10%) контрольной группы имело место проведение родовозбуждения с амниотомией и последующим внутривенным подведением окситоцина. Преждевременный разрыв плодных оболочек в основной группе встречался у 31 женщины (41,9%), в контрольной группе – у 23 беременных (28,8%). По данным Прилепской В.Н. и соавторов, основными предрасполагающими факторами травм шейки матки являются воспалительные процессы нижнего отдела репродуктивной системы женщин, инвазивные вмешательства на шейке и матке, что было подтверждено нашим исследованием. Роды крупным плодом с одинаковой частотой встречались у пациенток обеих групп (15 (20,2%) и 16 (20%) случаев соответственно). У 2 пациенток с РДШМ (2,7%) в раннем послеродовом периоде проводилось ручное обследование полости матки по поводу гипотонического кровотечения, у 9 женщин (12,1%) – выскабливание полости матки в позднем послеродовом периоде по поводу остатков плацентарной ткани, гематометры. В контрольной группе осложнения раннего послеродового периода не встречались, выскабливание полости матки на 5-6 сут. проведено у 5 женщин (6,3%). Таким образом, к наиболее значимым факторам риска формирования рубцовой деформации шейки матки можно отнести травму органа в родах, внутриматочные вмешательства в связи с гинекологическими заболеваниями, воспалительные процессы нижнего отдела генитального тракта накануне родов ( $p < 0,05$ ). Размеры плода при рождении и внутриматочные вмешательства в раннем послеродовом периоде не оказывают существенного влияния на формирование РДШМ в дальнейшем, являясь, тем не менее, по данным ряда авторов фактором риска травмы шейки матки в родах [10]. Достоверных различий в формировании рубцовой деформации при ПРПО не обнаружено, но, тем не менее, имеется тенденция к образованию несостоятельного цервикального канала в том случае, если дородовое излитие околоплодных вод имеет место при незрелых родовых путях.

В структуре жалоб во время настоящей беременности преобладали: патологический характер выделений из половых путей (гноевидные/с неприятным запахом) у 28 женщин (37,8%) основной группы и 22 (27,5%) контрольной группы; диспареуния у 18 (24,3%) и 4 (5%); дискомфорт в промежности у 7 (9,5%) и у одной (1,25%); дизурические расстройства – 5-ти (6,6%) и 3-х (3,8%); боли в нижней части живота и промежности у 15-ти (20,2%) и у 18-ти (22,5%) соответственно. Эти данные подтверждаются и рядом авторов, которые указывают на роль анатомических деформаций шейки матки в развитии хронических воспалительных процессов внутренних органов [3, 8, 12]

50-ти пациенткам основной группы после кесарева сечения по поводу выраженной деформации шейки матки и 6-ти женщинам с РДШМ после самостоятельных родов проводилась пластическая операция в раннем послеродовом периоде (рис. 1).

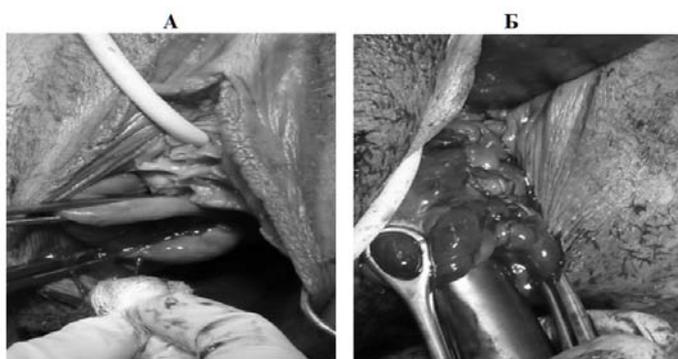


Рис. 1. А – пациентка Д., 28 лет. Рубцовая деформация шейки матки до цервикопластики. На 13 ч. условного циферблата – «старый» разрыв шейки матки, практически доходящий до свода. Края разрыва взяты на окончатые зажимы. Б – состояние после цервикопластики, ранний послеродовый послеоперационный период. Края «старого» разрыва иссечены в пределах здоровых тканей, восстановление при помощи отдельных рассасывающихся лигатур

18-ти роженицам подгруппы «В» пластика шейки матки не проводилась. Послеоперационный и послеродовый период у всех пациенток протекал без осложнений, выписка проводилась на 3-4 сут. после самостоятельных родов и на 6-7 сут. после оперативного родоразрешения. При осмотре шейки матки выявлено, что у всех рожениц подгруппы «А» заживление проходило первичным натяжением, швы на шейке матки были состоятельны; отека, инфильтрации, налета нет (рис. 2). У рожениц подгруппы «В» определялась рубцовая деформация шейки матки (глубокие «старые» разрывы, практически доходящие до свода влагалища, зияющий наружный зев).

Через 6 мес. после родоразрешения 52 женщины (94,6%) после проведенной пластики шейки матки при обследовании отклонений от нормы не имели (рис. 3), только у 3 (5,5%) при влагалищном исследовании имела место несостоятельность наружного зева (пропускал кончик пальца) при закрытом внутреннем зеве при наличии нормального мазка-отпечатка на онкоцитологию и признаках вульвовагинита при исследовании мазка на флору. При кольпоскопии у одной из этих пациенток выявлена эктопия шейки матки (цилиндрический эпителий, наличие зоны трансформации); у двоих – патологии не выявлено. Через 12 мес. кольпоскопическая и цитологическая картина у всех пациенток соответствовала норме. В подгруппе «В» через 6 мес. после родов выявлена лейкоплакия у 1 (5,6%), цервицит – 10 (55,6%), атипичная зона трансформации – у 3-х (16,7%). ВПЧ высокоонкогенных штаммов выявлен у 2-х женщин (11,1%). Как известно, сочетание рубцовой деформации шейки матки, доброкачественного процесса и персистирующей вирусной инфекции увеличивает вероятность трансформации дисплазии в рак шейки матки [4, 5].

Эти данные подтверждаются в литературных источниках, согласно которым последние годы отмечается неуклонный рост частоты патологии шейки матки, развившейся на фоне акушерских травм и рубцовой деформации шейки матки [1,8,10]. Прилепская и соавторы отмечают, что у 79% женщин с верифицированной лейкоплакией и у 43% пациенток с дисплазией патологическим фоном служит рубцовая деформация шейки матки.



Рис. 2. Пациентка Д., 28 лет. Состояние после цервикопластики, 5 сут. Швы на шейке матки состоятельны, отека тканей и инфильтрации в области швов нет

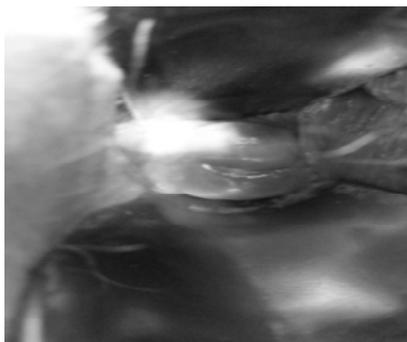


Рис. 3. Пациентка Д., 28 лет. Состояние после цервикопластики, 6 мес. Шейка матки цилиндрической формы, наружный зев состоятельный

Таким образом, у 94,6% женщин проведенная вторым этапом пластика шейки в раннем послеродовом периоде полностью восстановила нормальные анатомо-функциональные показатели шейки матки, что, в свою очередь, является профилактикой фоновых и предраковых заболеваний, способствует восстановлению нормального биоценоза влагалища, а также снижает риск невынашивания и преждевременных родов при последующих беременностях.

## Выводы

1. Наиболее значимыми анамнестическими факторами риска формирования рубцовой деформации шейки матки является травма органа в родах, внутриматочные вмешательства в связи с гинекологическими заболеваниями, воспалительные процессы нижнего отдела генитального тракта накануне настоящих родов ( $p < 0,05$ ).
2. В структуре показаний к оперативному родоразрешению выраженная рубцовая деформация шейки матки во время беременности составляет 2%, тем самым повышая процент оперативной активности.
3. Проведение пластики шейки матки в раннем послеродовом периоде в 94,6% случаев позволяет восстановить нормальные анатомо-функциональные показатели органа за счет снижения частоты фоновых заболеваний шейки матки (эктопия, лейкоплакия, атипичная зона трансформации, ВПЧ-ассоциированная инфекция).

## Литература

1. Бадретдинова Ф., Трубина Т.Б., Хасанов А.Г. и др. Некоторые аспекты профилактики и лечения последствий акушерской травмы шейки матки // Лечение и профилактика. – 2014. – Т.10, №2. – С. 5-10.
2. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 288 с.
3. Ермолова Н.П., Ельцов-Стрелков В.И. Хирургическое лечение разрывов шейки матки с эктропионом слизистой оболочки цервикального канала // Акушерство и гинекология. – 1976. – №9. – С. 59-62.
4. Иवानян А.Н., Мелехова Н.Ю., Шарменова Л.Г. и др. Особенности течения поражений шейки матки вирусом папилломы человека у подростков // Патология шейки матки. Генитальные инфекции. Специализированный журнал. – 2004. – №1 (1). – С. 10-14.
5. Иवानян А.Н., Мелехова Н.Ю., Ячменев Н.П. и др. Репродуктивное здоровье пациенток после хирургического лечения патологии шейки матки // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2006. – №4. – С. 71.
6. Иवानян А.Н., Мешкова Р.Я., Крюковский С.Б. и др. Комплексное лечение патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека, с применением CO<sub>2</sub>-лазерной вапоризации и комплекса эндогенных цитокинов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – №2. – С.114-118.
7. Кижаяев Ю.Е., Ландеховский Ю.Д., Подзолкова Н.М. и др. Комплексное обследование и лечение больных с рубцовой деформацией шейки матки // Проблемы репродукции. – 2009. – Т.15, №1. – С. 39.
8. Кулаков В.И., Бутова Е.А. Акушерский травматизм мягких тканей родовых путей. – М.: МИА, 2003. – 240 с.

9. Муканова С.А., Плисецкий А.В., Мишкина Е.Ю. и др. Клинические критерии при рубцовых деформациях шейки матки // Тезисы научных работ. Вопросы организации оказания неотложной медицинской помощи в условиях крупного промышленного центра. – Омск, 1996. – С. 182-184.
10. Прилепская В.Н. Оперативная гинекология (клинические лекции). – М.: МЕД-пресс, 2005. – 310 с.
11. Радзинский В.Е., ред. Акушерская агрессия. – М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2011. – 688 с.
12. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология /патология /кольпоскопия/ эстетическая коррекция. – М.: StatusPraesensPromedia, 2014. – 850 с.
13. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. – Минск: Высшая школа, 2010. – 368 с.
14. Parikh R., Brotzman S., Anasti J.N. Cervicallacerations: some surprising facts // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2007. – V.196, N5. – P. 7-8.
15. Интернет-ресурс <http://medstatistic.ru/calculators/averagestudent.html>

### **Информация об авторах**

*Сергеева Юлия Александровна* – врач акушер-гинеколог ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: megarogechanka@yandex.ru

*Иванян Александр Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ivanyan@bk.ru

*Густоварова Татьяна Алексеевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

*Крюковский Сергей Борисович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agpsf@smolgm.ru

*Бельская Галина Дмитриевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agpsf@smolgm.ru

*Киракосян Лариса Симоновна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kirakosyan.larisa@mail.ru

*Кузьминых Виктория Викторовна* – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail:Victoriya-smol@mail

УДК 618.11-008.6:616.1-073.173:611-018.7

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ

© Игнатьева Р.Е., Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Крюковский С.Б., Дмитриева Е.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* целью исследования явилось определение функционального состояния эндотелия в системе микроциркуляции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). ПНЯ – симптомокомплекс, включающий вторичную гипергонадотропную аменорею, бесплодие и симптомы эстрогенного дефицита у пациенток в возрасте до 40 лет. Функцию эндотелия у пациенток с ПНЯ оценивали с использованием метода фотоплетизмографии неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01». Установлено, что у женщин с ПНЯ, в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников, в системе микроциркуляции регистрируется эндотелиальная дисфункция – ведущий патогенетический фактор многих заболеваний сердца и сосудов. В связи с чем, определение функционального состояния эндотелия у больных с преждевременным истощением яичников эффективно в отношении профилактики кардиоваскулярной патологии, а преимущества метода фотоплетизмографии позволяют широко использовать диагностический комплекс «АнгиоСкан-01» в клинической практике врача акушера-гинеколога.

*Ключевые слова:* преждевременная недостаточность яичников, эндотелиальная дисфункция, микроциркуляция, сердечно-сосудистые заболевания, метод фотоплетизмографии

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE MICROCIRCULATION SYSTEM AMONG WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE

Ignatieva R.E., Gustovarova T.A., Ivanyan A.N., Kryukovsky S.B., Dmitrieva E.V.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* the aim of the study was to determine the functional state of the endothelium in the microcirculation system of women with premature ovarian failure (POF). POF – is a syndrome, including secondary hypergonadotrophic amenorrhea, infertility and symptoms of estrogen deficiency in patients under the age of 40 years. The endothelial function in patients with POF was assessed using the method of photoplethysmography by the non-invasive diagnostic complex «AngioScan-01». It was found that women with POF compared with women with preserved ovarian function, suffered from endothelial dysfunction in their microcirculation system, which is a leading pathogenetic factor of many heart and blood vessels disorders. Due to the above mentioned facts, the determination of endothelial function in patients with premature ovarian failure is effective in the prevention of cardiovascular diseases, and the advantages of the photoplethysmography method allow to use widely the diagnostic complex «AngioScan-01» in the clinical practice of an obstetrician-gynecologist.

*Key words:* premature ovarian failure, endothelial dysfunction, microcirculation, cardiovascular diseases, photoplethysmography method

## Введение

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – патологическое состояние, характеризующееся прекращением функциональной активности яичников у женщин в возрасте до 40 лет и проявляющееся вторичной аменореей, высокими уровнями гонадотропинов в крови, бесплодием и симптомами эстрогенного дефицита [13]. Женщины с ПНЯ имеют повышенный риск преждевременной смертности, обусловленной, в основном, кардиоваскулярной патологией [7, 9, 10]. Как известно, в основе развития многих заболеваний сердца и сосудов, ассоциированных с атеросклерозом, лежит дисфункция сосудистого эндотелия [2, 8, 11]. Нарушение функционального состояния эндотелиальных клеток регистрируется и у пациенток с ПНЯ [10]. Таким образом, оценка эндотелиальной функции у данного контингента больных представляет собой эффективную профилактическую стратегию в отношении развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В повседневной клинической практике представляется особенно привлекательным использование простых в эксплуатации и достоверных методов регистрации функциональных маркеров эндотелиальной дисфункции.

Целью работы явилось изучение функции эндотелия в системе микроциркуляции у женщин с ПНЯ с использованием фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01».

## Методика

В исследование были включены 15 пациенток с ПНЯ в возрасте от 23 до 39 лет (средний возраст  $33,2 \pm 1,33$  года). Диагноз ПНЯ устанавливали на основании отсутствия самостоятельных менструаций в течение 4 мес. и более у женщин в возрасте до 40 лет, уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)  $\geq 40$  МЕ/л (по двум определениям с интервалом в 1 мес.) [1]. В группу (контроля) составили 15 женщин в возрасте от 24 до 39 лет (средний возраст  $33,0 \pm 1,16$  года) с регулярным менструальным циклом и уровнем ФСГ  $< 12$  МЕ/л. Критериями исключения для участия в исследовании явились: первичная гипергонадотропная аменорея; химио- и лучевая терапия в анамнезе; прием в течение последних 6 месяцев лекарственных средств, оказывающих влияние на функциональное состояние эндотелия (заместительная гормональная терапия и другие гормональные препараты, за исключением тироксина; витамины, антиоксиданты, сердечно-сосудистые лекарственные средства).

Всем участникам исследования было проведено общеклиническое обследование, включавшее изучение жалоб, сбор анамнеза, оценку репродуктивной функции, определение индекса массы тела (ИМТ).

С целью оценки овариального резерва яичников учитывали концентрацию антимюллерова гормона (АМГ) в крови (на 3-5 день менструального цикла для участниц группы контроля), подсчитывали количество антральных фолликулов и определяли объем яичников ультразвуковым методом исследования (на 2-5 день цикла для женщин с сохраненным ритмом менструаций). Эхографию органов малого таза проводили трансвагинальным доступом с использованием внутривагинального датчика частотой 6-10 МГц системы Mindray DC7. О недостаточности овариального резерва свидетельствуют: объем яичника менее  $3 \text{ см}^3$ , количество антральных фолликулов в яичнике менее 5, снижение сывороточных концентраций АМГ [1].

Функциональное состояние эндотелия оценивали с использованием фотоплетизмографического метода, на котором основана работа прибора «АнгиоСкан-01». Данный прибор предназначен для неинвазивной оценки состояния сердечно-сосудистой системы, эластичности крупных сосудов, ранней диагностики атеросклероза. Исследование проводилось в утренние часы, натощак; женщины не курили и не употребляли кофе перед процедурой. Исследование выполнялось в тихом, затемненном помещении. На концевые фаланги указательных пальцев обеих рук устанавливались два оптических датчика. При проведении исследования пациентки находились в положении лежа на спине, кисти их рук с оптическими датчиками были неподвижны.

С целью определения функции эндотелия выполнялась окклюзионная проба (проба с реактивной гиперемией), для чего на плечо правой руки устанавливалась манжета тонометра и в ней создавалось давление, превышающее систолическое артериальное на 50 мм рт.ст. Окклюзия плечевой артерии продолжалась в течение 5 мин., после чего давление в манжете стравливалось. До окклюзии артерии регистрировалась минутная запись фотоплетизмографического сигнала, во время окклюзии сигнал отсутствовал, далее, после окклюзии, сигнал регистрировался в течение трех минут. В ходе выполнения пробы анализировали прирост амплитуды сигнала – индекс окклюзии по амплитуде, отражающий влияние синтезированного в ходе теста монооксида азота (NO) на гладкие мышцы артериальной стенки мелких резистивных артерий и артериол, находящихся в месте установки оптического датчика. Программа прибора при расчете индекса окклюзии учитывает величину сигнала с руки, где не выполнялась окклюзия, и определяет окончательный результат теста с поправкой на эту величину. О сохраненной функции эндотелия свидетельствует индекс окклюзии по амплитуде  $> 2,0$  [5].

Важно отметить, что NO является важным регулятором физиологических процессов женской репродуктивной системы. Содержание NO в крови меняется в зависимости от фазы менструального цикла: во время созревания фолликулов концентрация NO в крови растет, после овуляции – сразу снижается [12]. Это необходимо учитывать при выполнении окклюзионной пробы. В связи с чем, для больных с ПНЯ исследование проводится на следующий день после гормонального обследования, для женщин с сохраненным ритмом менструаций исследование выполняется также на следующий день гормонального обследования и приходится на 4-6 день менструального цикла.

Статистическая обработка результатов проводилась в Microsoft Excel 10 с использованием надстройки «Анализ данных». Представленные в исследовании данные подчиняются закону нормального распределения. Выборочные характеристики представлены в виде средней  $\pm$  стандартная ошибка средней. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми различия признавались при вероятности  $> 95\%$

( $p < 0,05$ ). Построение доверительного интервала (ДИ) для генеральной доли по малой выборке производилось по формуле Бернулли.

## Результаты исследования

Были обследованы 15 пациенток с диагнозом ПНЯ, который был подтвержден на основании следующих критериев: отсутствие самостоятельных менструаций в течение 4 мес. и более, возраст больных до 40 лет, уровень ФСГ  $\geq 40$  МЕ/л (по двум определениям с интервалом в 1 мес.). Средний возраст женщин с ПНЯ составил  $33,2 \pm 1,33$  года и соответствовал среднему возрасту дебюта заболевания. Основной жалобой у всех больных было нарушение менструального цикла в виде вторичной аменореи, на бесплодие жаловались 73,3% пациенток (ДИ: 52-85%,  $p < 0,05$ ). «Приливы» жара отмечали 66,6% больных (ДИ: 45-82%,  $p < 0,05$ ). На дискомфорт в области сердца, ассоциированный с эмоциональным перенапряжением, жаловались 26,6% пациенток (ДИ: 12-47%,  $p < 0,05$ ), на повышенную утомляемость и снижение работоспособности – 46,6% (ДИ: 27-65%,  $p < 0,05$ ), на депрессию – 40% (ДИ: 23-60%,  $p < 0,05$ ), на сухость во влагалище – 26,6% больных (ДИ: 12-47%,  $p < 0,05$ ). Семейная форма заболевания встречалась у 33,3% пациенток (ДИ: 21-51%,  $p < 0,05$ ). Очевидно, что более точный ответ может быть получен при увеличении объема выборки.

Участницы контрольной группы и пациентки с ПНЯ были сопоставимы по таким показателям, как возраст ( $33,0 \pm 1,16$  и  $33,2 \pm 1,33$  года соответственно,  $p > 0,05$ ) и ИМТ ( $23,64 \pm 0,91$  и  $23,95 \pm 0,83$  соответственно,  $p > 0,05$ ).

Как видно из таблицы, у больных с ПНЯ, что и ожидалось, несмотря на молодой возраст, концентрации ФСГ были значительно выше возрастной нормы и достоверно выше уровней ФСГ группы контроля ( $p < 0,05$ ). Гормональное обследование также выявило достоверно низкие средние концентрации АМГ у пациенток с ПНЯ в сравнении с женщинами с сохраненным ритмом менструаций ( $p < 0,05$ ). Сравнительный анализ ультразвуковых маркеров овариального резерва яичников исследуемых групп (табл.) выявил достоверные различия между такими показателями, как количество антральных фолликулов и объем яичника ( $p < 0,05$ ).

Таблица. Функциональная активность яичников и эндотелия сосудов в исследуемых группах

Параметры	Группа контроля, n=15	Группа ПНЯ, n=15	p
Гормональное обследование			
ФСГ, мМЕ/мл	$5,81 \pm 0,33$	$72,71 \pm 6,1$	$< 0,05$
АМГ, нг/мл	$3,24 \pm 0,25$	$0,59 \pm 0,11$	$< 0,05$
Ультразвуковое исследование			
Объем правого яичника, см <sup>3</sup>	$5,54 \pm 0,53$	$2,76 \pm 0,17$	$< 0,05$
Объем левого яичника, см <sup>3</sup>	$5,96 \pm 0,71$	$2,89 \pm 0,26$	$< 0,05$
Количество антральных фолликулов правого яичника	$8,2 \pm 1,08$	$2,0 \pm 0,28$	$< 0,05$
Количество антральных фолликулов левого яичника	$8,67 \pm 1,20$	$2,27 \pm 0,20$	$< 0,05$
Оценка функционального состояния эндотелия			
Индекс окклюзии по амплитуде	$2,15 \pm 0,08$	$1,78 \pm 0,09$	$< 0,05$

Примечание: ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, АМГ – антимюллеров гормон, p — статистическая значимость различий между группами больных

В группе больных с ПНЯ отмечается снижение овариального резерва, о чем свидетельствуют следующие показатели функциональной активности яичников. УЗИ выявило уменьшенные объемы яичников, которые в среднем составили  $2,76 \pm 0,17$  см<sup>3</sup> для правого яичника и  $2,89 \pm 0,26$  см<sup>3</sup> – для левого. Количество антральных фолликулов в яичнике, по данным ультразвукового исследования, не превышало 5 и в среднем составило  $2,0 \pm 0,28$  и  $2,27 \pm 0,20$  для правого и левого яичника соответственно. О недостаточности овариального резерва также свидетельствовали низкие средние концентрации АМГ ( $0,59 \pm 0,11$  нг/мл) в группе больных с ПНЯ.

Функциональное состояние эндотелия определяли с использованием метода фотоплетизмографии неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01». Для оценки функции эндотелия выполнялась окклюзионная проба – 5-минутная компрессия плечевой артерии манжетой сфигмоманометра с давлением, превышающим систолическое артериальное на 50 мм рт.ст. После декомпрессии артерии развивалась реактивная гиперемия, в ходе которой резко повышалась скорость потока крови дистальнее места пережатия сосуда. Текущая по артериям с большой скоростью кровь увеличивала напряжение сдвига на эндотелиальные клетки, что сопровождалось

локальной активацией синтеза NO. На фоне действия монооксида азота происходило снижение гладкомышечного тонуса мелких резистивных артерий, что обуславливало прирост кровенаполнения капилляров руки.

В ходе выполнения пробы с реактивной гиперемией регистрировался фотоплетизмографический сигнал, который отражал изменение (прирост) кровенаполнения капилляров руки в ответ на окклюзию плечевой артерии. По завершении пробы прибор автоматически рассчитывал прирост амплитуды фотоплетизмографического сигнала, или так называемый индекс окклюзии по амплитуде. О сохраненной функции сосудистого эндотелия свидетельствовал индекс окклюзии по амплитуде  $>2$ .

При определении функционального состояния эндотелия на «АнгиоСкан-01» получены следующие результаты (табл.). Индекс окклюзии по амплитуде в группе женщин с ПНЯ был ниже нормы  $1,78 \pm 0,09$ , в группе контроля он находился в пределах нормы и составлял  $2,15 \pm 0,08$ . Выявлено достоверное снижение индекса окклюзии по амплитуде у больных с ПНЯ в сравнении с участницами контрольной группы ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нарушении функции эндотелия в системе микроциркуляции у женщин с эстрогенным дефицитом в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников.

### Обсуждение результатов исследования

В группе больных с ПНЯ регистрируется снижение овариального резерва яичников, определение которого оказывает несомненную помощь в ранней диагностике ПНЯ и пограничных состояний, которые могут привести к этому заболеванию. В прогностическом плане наиболее ранним маркером снижения овариального резерва являются АМГ и количество антральных фолликулов, определенное с помощью ультразвукового исследования. Тогда как такой маркер овариального резерва, как ФСГ, менее информативен, так как реагирует в более позднем периоде [3].

Преждевременная недостаточность яичников ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией, которая регистрируется при помощи метода фотоплетизмографии (АнгиоСкан-01). Важно отметить, что нарушение функционального состояния эндотелия происходит генерализованно во всех артериях, и нет необходимости, например, у больных ишемической болезнью сердца проводить исследование в коронарных артериях, а у больных периферическим атеросклерозом – в артериях нижних конечностей, так как любой участок артериального русла репрезентативен в плане оценки эндотелия [5]. Таким образом, мы можем предположить, что у женщин с преждевременным истощением яичников эндотелиальная дисфункция, определяемая неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01», развивается и в системе мелких резистивных артерий (микроциркуляции) яичников.

В настоящее время определение функциональной активности эндотелия осуществляется различными методами. Наиболее часто используется ультразвуковая визуализация плечевой артерии до и после проведения пробы с реактивной гиперемией [5]. Так, S.N. Kalantaridou и соавт. (2004) в своем исследовании, как они утверждают, впервые оценивали функциональное состояние эндотелия у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников путем определения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии ультразвуковым методом. В ходе исследования было выявлено, что у женщин с ПНЯ отмечается значительная дисфункция сосудистого эндотелия. А.А. Позднякова и соавт. (2016) также использовали ультразвуковой метод исследования для определения функции эндотелия у больных с ПНЯ. Полученные результаты свидетельствовали о нарушении функции эндотелия у женщин с эстрогенным дефицитом в сравнении с женщинами с сохраненным ритмом менструаций. Однако при неоспоримых преимуществах ультразвукового исследования, этот метод имеет также значительные недостатки, среди которых выделяют сильную зависимость точности результатов от профессиональной подготовки исследователя, а также техническую сложность в проведении исследования [4, 5].

В данной работе мы впервые оценивали функцию эндотелия в системе микроциркуляции у пациенток с ПНЯ с использованием метода фотоплетизмографии (АнгиоСкан-01), который является неинвазивным, технически удобным и достоверным методом определения функционального состояния эндотелия.

О.В. Драпкина и соавт. (2010) в своем исследовании сравнивали 2 метода – ультразвуковой и фотоплетизмографический (АнгиоСкан-01) – с целью оценки функции эндотелия у пациентов, страдающих артериальной гипертензией высокого риска. Результаты, полученные при использовании двух методик, характеризовались достаточным коэффициентом корреляции, что позволило авторам исследования сделать заключение о возможности широкого использования фотоплетизмографического метода в клинической практике.

## Выводы

1. У женщин с преждевременной недостаточностью яичников в системе микроциркуляции развивается эндотелиальная дисфункция, определяемая методом фотоплетизмографии (АнгиоСкан-01).
2. Оценка функционального состояния эндотелия у больных с преждевременным истощением яичников представляет собой эффективную профилактическую стратегию в отношении сердечно-сосудистой патологии, а преимущества метода фотоплетизмографии позволяют широко использовать диагностический комплекс «АнгиоСкан-01» в клинической практике врача акушера-гинеколога.

## Литература

1. Войташевский К.В., Симоновская Х.Ю., Руднева О.Д. и др. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
2. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А. и др. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т.82, №2. – С. 84-91.
3. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Титов Д.С. и др. Клиническое значение овариального резерва в реализации репродуктивной функции // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 11-16.
4. Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин Я.И. и др. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.16, №2. – С. 156-163.
5. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01» // Поликлиника. – 2012. – №2(1). – С. 70-74.
6. Позднякова А.А., Володина М.А., Пятаева С.В. и др. Дисбаланс антиоксидантной защитной системы у больных с преждевременной недостаточностью яичников // Акушерство и гинекология. – 2016. – №2. – С. 99-107.
7. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. и др. Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания // Акушерство и гинекология. – 2015. – №8. – С. 47-52.
8. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. и др. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т.64, №4. – С. 7-11.
9. Cooper G.S., Sandler D.P. Age at natural menopause and mortality // Annals of Epidemiology. – 1998. – V.8, N4. – P. 229-235.
10. Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2004. – V.89, N8. – P. 3907-3913.
11. Mudau M., Genis A., Lochner A. et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // Cardiovascular journal of Africa. – 2012. – V.23, N4. – P. 222-231.
12. Nishank S.S. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Gene Polymorphism is Associated with Age Onset of Menarche in Sick Cell Disease Females of India // Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. – 2013. – V.5, N1. <http://www.mjhid.org/article/view/11561>
13. Shelling A.N. Premature ovarian failure // Reproduction. 2010. – V.140, N5. – P. 633-641.

## Информация об авторах

*Игнатъева Раиса Евгеньевна* – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [raisa.ign@mail.ru](mailto:raisa.ign@mail.ru)

*Густоварова Татьяна Алексеевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [tanya.prof@yandex.ru](mailto:tanya.prof@yandex.ru)

*Иванян Александр Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [ivanyan@bk.ru](mailto:ivanyan@bk.ru)

*Крюковский Сергей Борисович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [agpsf@smolgmu.ru](mailto:agpsf@smolgmu.ru)

*Дмитриева Елена Владимировна* – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [vernulas@mail.ru](mailto:vernulas@mail.ru)

УДК 616.89-008.441-053.7

## ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОДЕСТРУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЮНОШЕЙ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

© Северова Е.А.<sup>1</sup>, Федорова Е.А.<sup>1</sup>, Морозова Е.А.<sup>3</sup>, Охалкин А.С.<sup>1</sup>, Даутова М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной клинический психоневрологический диспансер», Россия, 214000, Смоленск, ул. Рыленкова, 5а

<sup>3</sup>ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая психиатрическая больница», 214010, Россия, Смоленск, пос. Гедеоновка

*Резюме:* аутодеструктивное поведение среди юношей призывного возраста не имеет тенденции к снижению, что обуславливает их направление на военную экспертизу, освобождение от военной службы и нарушение в дальнейшем профессиональной адаптации. Целью исследования явилось изучение психологических характеристик у юношей призывного возраста с аутодеструктивным поведением в анамнезе для установления возможных факторов риска повторных актов аутодеструктивного поведения. В статье представлены результаты исследования психологических и психических факторов аутодеструктивного поведения у юношей призывного возраста с наличием в анамнезе аутодеструктивного поведения. Обнаружены достоверные различия по спектру психологических факторов в группах юношей с расстройствами личности и акцентуациями характера.

*Ключевые слова:* юноши, аутодеструктивное поведение, призывной возраст, расстройство личности, акцентуация характера

## PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SELF-DESTRUCTIVE BEHAVIOR IN YOUNG MEN OF MILITARY AGE

Severova E.A.<sup>1</sup>, Federova E.A.<sup>1</sup>, Morozova E.A.<sup>3</sup>, Okhapkin A.S.<sup>1</sup>, Dautova M.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Smolensk Regional Clinical Psychiatric Clinic, Russia, 214000, Rylenkov St., 5a

<sup>3</sup>Smolensk Regional Clinical Psychiatric Hospital, 214010, Russia, Smolensk, Gedeonovka

*Summary:* self-destructive behavior among young men of military age has no tendency to decrease, which causes their direction to the military examination, exemption from military service and the violation of further professional adaptation. The aim of the study was to investigate the psychological characteristics of young men of military age with self-destructive behavior in history to establish potential risk factors for repeated acts of self-destructive behavior. The article presents the results of a study of the psychological and mental factors of self-destructive behavior of young men of military age with a history of self-destructive behavior. Discovered significant differences in range psychologies factors in groups of young men with personality disorders and accentuations of character.

*Key words:* youth, self-injurious and suicidal behavior, age range, personality disorder, accentuation of character

## Введение

Аутодеструктивное поведение определяют, как намеренное причинение себе вреда, или совершение действий, которые имеют негативные последствия для индивида. Под этим понятием подразумевают суицидальное и самоповреждающее поведение, алкогольную зависимость и расстройства пищевого поведения [13]. Акты самоповреждения (как не имеющие суицидальной направленности) и суицидальные акты специалистами ВОЗ (2014) не разделяются, так как весьма трудно доказать наличие или отсутствие суицидальных намерений и в тех, и в других случаях. Аутодеструктивное поведение подростков во многом связано с психологическими особенностями пубертатного периода, которые наиболее выражены у субъектов с патологией характера. Подростковый и юношеский возраст рассматривают в качестве фактора риска различных проявлений аутодеструктивного поведения, и, прежде всего, таких социально-контагиозных форм, как суициды, самоповреждения и аддикции [1, 9]. В подростковых субкультурах аутодеструктивное поведение часто становится модным атрибутом «зрелости», «отличительной особенностью», что приводит к массовому увлечению шрамированием, пирсингом и даже суицидальными действиями. По данным ВОЗ (2014) частота случаев суицида среди подростков в России велика: 19-20 на 100 тыс. подросткового населения, что в 3 раза больше, чем среднемировые показатели (7 на 100 тыс. подросткового населения). Суицидальное поведение и

суицидальные попытки встречаются еще чаще. По некоторым оценкам, более 75% случаев парасуицида не фиксируется официальной статистикой [2, 14].

В частности, недостаточно исследованным является вопрос о структуре психических нарушений у данного возрастного контингента, как в нозологическом, так и клинико-синдромальном плане [11]. Незавершенные суицидальные попытки и самоповреждающее поведение могут наблюдаться как у пациентов с психопатологией, так и у психически здоровых людей в ситуациях кризиса и стресса [9]. Своевременное выявление и правильная оценка тенденции личности к аутодеструктивному поведению является главным условием эффективности его первичной и вторичной профилактики.

Целью исследования явилось изучение психологических характеристик у юношей призывного возраста с аутодеструктивными действиями в анамнезе для установления возможных факторов риска повторных эпизодов аутодеструктивного поведения.

## Методика

Исследование проводилось на базе ОГБУЗ «Смоленский областной клинический психоневрологический диспансер». Всего обследовано 75 юношей 17-18 лет, поступивших в стационар по направлению военной врачебной комиссии. Критериями включения в основную группу были: юношеский возраст, наличие аутодеструктивного поведения в анамнезе. Критериями исключения было наличие тяжелой психической патологии: шизофрении и шизофреноподобных расстройств, аффективных расстройств, умственной отсталости, болезней зависимости, отсутствие органической патологии головного мозга, деменции. Клиническое и психологическое обследование проводилось с добровольного согласия подростков, поступивших на военную экспертизу.

Все обследованные были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 47 юношей с медицинским диагнозом расстройство личности, в группу сравнения вошли призывники с психологическим диагнозом акцентуация характера 28 человек.

Для реализации цели исследования были использованы следующие методики: сбор анамнеза, клиническая беседа, патохарактерологический диагностический опросник (ПДО) [7]; методика «Опросник суицидального риска» Т.Н. Разуваевой [3, 6], который представляет собой экспресс-диагностику суицидального риска для выявления уровня сформированности суицидальных намерений. Мы предположили, что данный опросник может быть использован для выявления риска повторных эпизодов аутодеструктивного поведения, так как содержит в себе утверждения, касающиеся нарушений эмоционально-волевой сферы, которые могут быть фактором риска для поведения, направленного против самого себя.

Статистический метод осуществлялся с помощью пакета программ Excel 2010, Statistica 6.0. Для сравнения показателей между группами был использован непараметрический критерий Манна-Уитни и угловой критерий Фишера (достоверность различий между долями).

## Результаты исследования и их обсуждение

У всех взятых в исследование подростков в анамнезе имело место аутодеструктивное поведение. Был проведен анализ анамнестических сведений об аутодеструктивном поведении обследованных (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика аутоагрессивного и суицидального поведения у юношей призывного возраста

Вид намеренного самоповреждения	Основная группа (n=47)		Группа сравнения (n=28)	
	Абс.	%	Абс.	%
Использование лекарственных препаратов, с сознательным превышением дозировки	5	11*	2	7
Использование острых предметов (преимущественно в виде самопорезов на предплечьях)	37	79	21	75
Самоповреждения огнем сигареты	2	4	4	14
Падение с высоты	3	6	1	4

Примечание: \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между параметрами основной группы и группы сравнения

При этом в основной группе преобладало намеренное самоповреждение острыми предметами 79%, на втором месте было использование лекарственных препаратов с самоповреждающими целями. В группе сравнения на первом месте также было самоповреждение острыми предметами 75%, однако, на втором месте в этой группе было самоповреждение огнем 14%, а использование лекарственных средств с целью самоповреждения на третьем месте (7%). Статистически значимыми различия были выявлены по методам самоповреждения: использование лекарственных средств, влияющих на вегетативную нервную систему с сознательным превышением дозировки и намеренное самоповреждение огнем (ожоги от сигарет) ( $p < 0,05$ ).

При этом в основной группе у лиц с расстройствами личности преобладало намеренное самоповреждение острыми предметами 79%, на втором месте было использование лекарственных препаратов с самоповреждающими целями. В группе сравнения (подростков с акцентуациями характера) на первом месте также было самоповреждение острыми предметами 75%, однако, на втором месте в этой группе было самоповреждение огнем 14%, а использование лекарственных средств с целью самоповреждения на третьем месте (7%). Статистически значимые различия между группами были выявлены по методам самоповреждения: использование лекарственных средств, с сознательным превышением дозировки и намеренное самоповреждение огнем (ожоги от сигарет) ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения и основной группе четверо юношей имели в анамнезе падение с высоты, со слов пациентов, с суицидальной целью. В медицинских картах из поликлиники этих молодых людей были зафиксированы переломы нижних конечностей в указанный ими период.

Анализируя причины и факторы риска аутодеструктивного поведения, многие авторы отмечают размытость и неопределенность психопатологических расстройств. Эти неустойчивость и неопределенность дают возможность разным исследователям по-разному классифицировать те или иные психические феномены и относить их к разным диагностическим рубрикам.

В нашем исследовании основную группу составили 47 подростков с установленным в процессе обследования диагнозом расстройства личности. Характеристика распределения внутри группы представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика диагностических категорий внутри основной группы

Диагноз (МКБ-10)	Количество пациентов
Эмоционально-неустойчивое (пограничный тип)	26 (55,3%)
Эмоционально-неустойчивое (импульсивный тип)	7 (14,9%)
Истерическое	6 (12,7%)
Неуточненное	6 (12,7%)
Диссоциальное	2 (4,2%)

Из табл. 2 видно, что в основной группе более 55,3% составили пациенты с эмоционально-неустойчивым расстройством личности (пограничный тип). Это пациенты с несформированным образом «Я», неустойчивыми и напряженными межличностными отношениями, что приводит к кризисному оцениванию текущей ситуации, частым актам повреждения и суицидальному поведению [12], частым сменам работы, партнера и декомпенсациям. Указанные особенности способствуют к легкому возникновению различных форм аутодеструктивного поведения. В целом аутодеструктивное поведение рассматривается в структуре аффективного варианта декомпенсации эмоционально-неустойчивого расстройства личности. Около  $\frac{2}{3}$  пациентов с диагнозом личностного расстройства совершали суицидальные попытки в прошлом [2].

В 83% аутодеструктивное поведение в основной группе носило несуйцидальный характер. При анализе факторов риска по тесту Т.Н. Разуваевой было отмечено, что у юношей из основной группы отмечалось повышение показателей по следующим шкалам: «аффективность», «демонстративность», «максимализм», «социальный пессимизм», «слом культурных барьеров» относительно группы сравнения.

«Аффективность», была свойственна 16 (34%) юношам с РЛ, что свидетельствует о доминировании эмоций над интеллектуальным контролем в оценке ситуации, готовности реагировать на психотравмирующую ситуацию в первую очередь эмоционально. Расстройство личности предполагает, как диагностическая единица определенный набор недостаточно развитых черт и способностей, затрудняющих понимание, выражение, контроль и использование человеком своих и чужих эмоций [5]. Эти способности включают возможность обрабатывать информацию эмоциональной природы, использовать свои эмоциональные процессы для познания мира, а также особенности самосознания, интеллекта, экстра- или интроверсию. У патологической личности с нарушениями в эмоциональном интеллекте адаптация в обществе дисгармонична, она заставляет подростка вступать в непримиримую борьбу с «ветряными мельницами» внутри и вне себя, что и приводит к формированию суицидальных конфликтов [5].

«Демонстративность» была свойственна 13 юношам (27%). Наличие демонстративности в структуре личности обуславливает желание привлечь внимание окружающих к своим несчастьям быть основным мотиватором в групповом поведении, добиваться сочувствия и понимания шантажным или иным путём, определяет экзальтированность, поспешность и поверхностность суждений. По мнению представителей социологической концепции суицидов и аутоагрессивного поведения, большинство внешних суицидальных действий направлены не на самоуничтожение, а на восстановление нарушенных социальных связей с окружающими. Это в первую очередь относится к суицидальным действиям подростков, поскольку они направлены обычно не против своей личности, а против окружения, против ситуации, сложившейся в определенной социальной группе. Акты самоповреждения в юношеском возрасте представляют собой реакцию на острое внутреннее неблагополучие, а идеи носят регулятивный характер, те через самоповреждение происходит овладение собственным психическим состоянием, восстанавливается контроль над поведением, либо таким образом происходит поиск социальной поддержки, привлечение внимания, поиск опоры в отношениях со значимыми другими [8, 10].

«Максимализм» выявлен как основной фактор риска у 9 человек (19%). Данная черта характера свидетельствует о распространении ценностных установок, характерных для одной конфликтной ситуации на все жизненные сферы и принципы, что делает невозможной компенсацию и приводит к аффективной фиксации на неудачах, оценке ситуации конфликта как безвыходной и принятии решения о возможности аутоагрессии. В группе сравнения данный показатель отсутствовал ( $p < 0,05$ ).

«Социальный пессимизм» был свойственен 5 юношам (11%), который свидетельствовал о наличии негативной концепции окружающего мира, восприятию мира как враждебного, не соответствующего представлениям о нормальных или удовлетворительных для человека отношениях с окружающими, что связано с внешне обвиняющим стилем в поведении. В ситуации личностного конфликта это проявляется в форме внутреннего монолога по формуле: «Вы все недостойны меня». Такая личностная позиция приводит к социальной самоизоляции в конфликтной ситуации и обостренному чувству «непонятости» и одиночества [5].

«Слом культурных барьеров» как ведущий фактор был обнаружен у 4 юношей (9%), данная шкала может указывать на наличие культа самоубийства, при котором происходит поиск культурных ценностей и нормативов, оправдывающих аутодеструктивное поведение или даже делающих его в привлекательным. При высоком показателе данной шкалы могут быть заимствованы суицидальные модели поведения из литературы и кино. Существенным оказывается семейное влияние. Группа юношей с акцентуациями показала нулевой показатель по этой шкале ( $p < 0,05$ ). В крайнем варианте для подростка характерна инверсия ценности смерти и жизни [1]. В отсутствие выраженных пиков по другим шкалам это может говорить только об «экзистенции смерти».

При анализе личностных черт с помощью опросника ПДО было выявлено 6 типов акцентуаций, которые представлены в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика типа акцентуаций в группе сравнения (по данным опросника ПДО)

Тип акцентуаций характера	Количество юношей (%)
Лабильный	12 (42,8%)
Неустойчивый	5 (17,8%)
Эпилептоидный	6 (21,5%)
Гипертимный	1 (3,6%)
Шизоидный	1 (3,6%)
Смешанный	3 (10,7%)

В группе сравнения преобладали три типа акцентуаций лабильный, эпилептоидный и неустойчивый. Для лабильного типа акцентуации характерно крайняя изменчивость настроения с вегетативной лабильностью, трудности при встрече с утратой или отвержением, инфантильность. Для эпилептоидной акцентуации свойственно: склонность к длительным и напряженным аффектам, дисфориям, когда легко теряют контроль над собой, действуют импульсивно. Неустойчивый тип акцентуации характеризуется: постоянным стремлением к удовольствиям, праздности, что приводит к деликвентным формам поведения, в критических ситуациях подростки склонны к реакциям бегства и ухода. Данные нарушения структуры личности как правило приводят к социальной дезадаптации подростков. Аутоагрессивное поведение в группе сравнения в 89% случаев носило не суицидальной характер.

При анализе по методике Разуваевой Т.Н. у юношей с акцентуациями характера отмечалась, что у наибольшего количества обследованных 13 человек (46%) – преобладала «демонстративность». «Аффективность» была свойственна 7 юношам (25%), у 5 обследованных (18%) ведущей причиной аутодеструкции был высокий показатель по шкале «временная перспектива».

Повышение этого показателя свидетельствует о невозможности конструктивного планирования будущего и может быть следствием сильной эмоциональной погруженности в текущую ситуацию, при этом возникает чувство неразрешимости имеющейся проблемы и глобальный страх неудачи и поражения в будущем. У троих человек (11%) отмечался высокий показатель «социального пессимизма» (табл. 4)

Таблица 4. Характеристика диагностических концептов юношей с расстройством личности и акцентуацией характера (по методике Разуваевой Т.Н.)

Диагностические Концепты	Юноши с диагнозом расстройства личности (Me, n=47)	Юноши с акцентуацией характера (Me, n=28)
Аффективность	5,56	5,34
Демонстративность	5,76	5,54
Максимализм	5,77*	0
Социальный пессимизм	5,74	5,96
Слом культурных барьеров	5,82*	0
Временная перспектива	0	5,94*
Антисуицидальный фактор	5,51	5,82*

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Как видно из представленной таблицы характеристика диагностических концептов суицидальных тенденций у юношей с расстройством личности более вариабельна, чем у юношей с акцентуацией характера. В частности, отмечается, что у юношей с расстройством личности показатели по фактору «Аффективность», «Демонстративность» были выше, чем у юношей с акцентуацией характера. Также следует отметить, что факторы «Максимализм» и «Слом культурных барьеров» у юношей с акцентуацией характера не встречались ( $p < 0,05$ ).

У призывников с акцентуациями характера отмечались риски аутоагрессивного поведения по фактору «Временная перспектива» ( $p < 0,05$ ). Личности с высоким показателем фактора «временная перспектива» не имеют опыта планирования, их прогностические и критические способности снижены. В этом случае мы можем видеть, что аутоагрессивные действия не продуманы, не скрываемы, и, вследствие этой непродуманности могут повлечь за собой непредсказуемый, иногда даже фатальный результат. Обращает на себя внимание сочетание концептов «Социального пессимизма», «Временная перспектива» у лиц с акцентуациями характера. Данное сочетание можно трактовать как легковесный способ совладания с «субъективно неразрешимыми» социальными проблемами у акцентуированных личностей через аутодеструктивные действия.

Следует отметить, что и в основной группе и группе сравнения отмечались хорошие показатели по «антисуицидальному фактору», которые даже при высокой выраженности всех остальных факторов, по мнению Т.Н. Разуваевой, должны уменьшать степень риска аутодеструктивного поведения [3, 6]. В группе юношей с акцентуациями этот показатель достоверно выше ( $p < 0,05$ ). В нашей ситуации высокие показатели по антисуицидальному фактору могут быть связаны с отсутствием актуальных конфликтов на момент исследования. Отсутствие острых психологических конфликтов дает нам возможность полагать, что подростки с акцентуациями характера и расстройствами личности при наличии высоких показателей этой шкалы могут быть более восприимчивы к психокоррекционным мероприятиям, направленным на формирование и укрепление чувства долга и представлений о «греховности» самоубийства и анти эстетичности акта самоубийства.

## Выводы

1. Аутодеструктивное поведение у юношей призывного возраста более чем в 80% случаев не несет суицидального характера и проявляется в виде самоповреждений в основном с использованием острых предметов.
2. У юношей с расстройствами личности в основе аутодеструктивного поведения лежат максимализм и слом культурных барьеров, в то время как у юношей с акцентуацией характера аутодеструктивное поведение является следствием снижения прогностических способностей в процессе совладания с социальной ситуацией.
3. Высокий антисуицидальный фактор у юношей с акцентуацией характера позволяет предполагать у них более высокую эффективность проведения психокоррекционных мероприятий по профилактике аутодеструктивного поведения по сравнению с юношами, у которых выявлены расстройства личности.

## Литература

1. Амбрумова А.Г., Трайнева Е.Г. К вопросу о саморазрушающем поведении подростков // Саморазрушающее поведение подростков. – Л., 1991. – С. 29-36.
2. Ваулин С.В., Алексеева М.В. Клинико-психопатологические предпосылки к профилактике суицидального поведения у подростков // Актуальные проблемы подростково-юношеской психиатрии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора М.Я. Цуцельковской. – Москва, ФГБНУ НЦПЗ. – 2015. – С. 66-70.
3. Гуренкова Т.Н., Голубева О.Ю., Тарасова А.А. Методические рекомендации по диагностике суицидального поведения. – М., 2009. – 108 с.
4. Каргин А.М., Войцех В.Ф., Холмогорова А.Б. Личностные факторы суицидального поведения у пациентов кризисного стационара, совершивших суицидальные попытки // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т.19, №4. – С. 15-20.
5. Кравченко Ю.Е. Психология эмоций. Классические и современные теории исследования: учебное пособие. – М.: Форум, 2015. – 544 с.
6. Л. И. Максименкова Психолого-педагогическое сопровождение детей и подростков, находящихся в кризисной ситуации // Учебно-методическое пособие. – Псков, 2013. – 400 с.
7. Мантрова И.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике // ООО «Нейрософт». – Иваново, 2011. – 216 с.
8. Польская Н.А. Причины самоповреждения в юношеском возрасте (на основе шкалы самоотчета) // Консультативная психология и психотерапия. – 2014. – Т.22, №2. – С. 140-152.
9. Польская Н.А., Власова Н.В. Аутодеструктивное поведение в подростковом и юношеском возрасте. // Консультативная психология и психотерапия. – 2015. – №4. – С. 176-190.
10. Руженков В.А., Лобов Г.А., Боева А.В. Аутодеструктивное поведение подростков мужского пола (клиника, классификация, прогноз) // Психическое здоровье. – 2009, №10. – С. 30-35.
11. Рычкова И.А., Палехова О.В., Арбиталин Е.Ю., Тегза В.Ю. Структура психических расстройств и суицидальный анамнез у подростков, совершивших попытку самоубийства. – Вестник Российской Военно-медицинской Академии. – 2015. – №3. – С. 119-123.
12. Черная М.И., Холмогорова А.Б., Зубарева О.В., Журавлева Т.В. Клинические и социально-психологические характеристики пациентов с суицидальными попытками // Консультативная психология и психотерапия. – 2016. – Т.24, №3. – С. 69-88.
13. Van der Kolk B.A., Perry J.C., Herman J.L. Childhood origins of self-destructive behavior // American journal of Psychiatry. – 1991. – V.148. – P. 1665-1671.
14. Vaulin S.V., Alexeeva M.V. Suicide of teenagers (according to posthumous forensic psychiatry evaluations) // Zbornik sahetaka Prvi Hrvatsko-Ruski Kongres Duhovne Psihijatrije «Depresija, ovisnosti i suicid» (01-03 ožujka, Opatija, Hrvatska). – 2013. – P. 49-50.

## Информация об авторах

*Северова Екатерина Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sever77@yandex.ru

*Федорова Елена Александровна* – ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fiodorovaelena@yandex.ru

*Морозова Елена Александровна* – врач-психиатр, ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая психоневрологическая больница». E-mail: kis040677@yandex.ru

*Охапкин Александр Сергеевич* – доктор медицинских наук, профессор, зав.кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: psi@smolgm.ru

*Даутова Маргарита Александровна* – заместитель главного врача по лечебной части ОГБУЗ «Смоленский областной психоневрологический диспансер», главный психиатр Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: sopkd@mail.ru

УДК 616.89-008.441.44

## ГОСПИТАЛЬНЫЕ СУИЦИДАЛЬНЫЕ ПОПЫТКИ И САМОУБИЙСТВА В ПСИХИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ, ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕБНОГО ОТПУСКА И В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

© Ваулин С.В.<sup>1</sup>, Алексеева М.В.<sup>1</sup>, Моренец Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>ГАУЗ «Брянская областная психиатрическая больница» №1, Россия, 241047, Брянск, ул. Салтыкова-Щедрина, 1а

*Резюме:* целью исследования являлось совершенствование суицидологической помощи во время лечения в психиатрической больнице и в ранние сроки после выписки. В статье освещены особенности суицидального поведения в психиатрическом стационаре. Проанализировано 50 случаев суицидальных актов во время лечения в больнице, лечебного отпуска и в ранние сроки после выписки. Кроме данных клинического обследования представлены результаты психологического исследования с помощью психометрических шкал. Использовалась шкала суицидального мышления Бека (SSI) и шкала депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS). Изучены клинико-социальные особенности суицидентов, а так же факторы суицидальной дезадаптации. Описаны способы суицидальных попыток в психиатрическом стационаре, во время лечебного отпуска и в ранние сроки после выписки. Определено влияние психопатологической симптоматики на суицидальное поведение и ее значимость на степень суицидального риска. Лечебно-реабилитационные программы, разработанные с учетом выявленных факторов, позволят повысить качество суицидологической помощи путем снижения уровня суицидальной активности и предотвращения госпитальных самоубийств.

*Ключевые слова:* суицид, самоубийство, суицидальная попытка, суицидальный риск, предупреждение самоубийств, госпитализация

## INPATIENTS SUICIDAL ATTEMPTS AND SUICIDES IN PSYCHIATRIC CLINIC, DURING THE SICK-LEAVE AND IN EARLY TERMS AFTER DISCHARGE FROM THE HOSPITAL

Vaulin S.V.<sup>1</sup>, Alekseeva M.V.<sup>1</sup>, Morenets T.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Bryansk Regional Psychiatric Hospital N1, Russia, Bryansk, Saltykov-Shchedrin St., 1a

*Summary:* the aim of the study was improvement of the suicidological help in a psychiatric hospital and in early terms after discharge from the hospital. In the presented article the issues of suicidal behavior in psychiatric hospital are illustrated. 50 causes of suicidal acts have been analyzed during the treatment in the psychiatric clinic, during the leave and in early terms after discharge from the hospital. Except for the data of clinical patent examination, the results of psychological research using psychometric scales are presented in the article. Beck's suicidal ideation scale (SSI) and Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS) were used. Clinical and social characteristic of suicides were studied, as the factors of suicidal disadaptation. The methods of suicidal attempts in the psychiatric hospital, during the leave and in early terms after discharge from the hospital were described. The influence of psychopathological symptoms on suicidal behavior and on the degree of the suicidal risk was determined. The developed medical and rehabilitation programs taking into account the revealed factors will allow to increase the quality of the suicidological help by decreasing level of suicide actions and to prevent hospital suicides.

*Key words:* suicide, suicidal attempts, suicidal risk, inpatients, suicide prevention, hospitalization

## Введение

Самоубийства – одна из важнейших проблем общественного здравоохранения в большинстве стран мира. Улучшение качества оказания психиатрической помощи, развитие суицидологической службы, а так же иных форм психологической помощи населению, приводит к снижению показателей суицидальной смертности, в том числе в психиатрическом стационаре. Распространенность суицидальных форм поведения среди лиц с установленным психическим расстройством значительно, от 2,5 до 5 раз, превышает уровень самоубийств в общей популяции [5, 9]. Наличие группы инвалидности по психическому заболеванию, нетрудоустроенность, социальная изоляция, одиночество являются дополнительными отягощающими факторами в генезе суицидального поведения в данной категории [1, 4, 6]. Суицидальные тенденции у пациентов находящихся на лечении в психиатрических больницах не являются редкостью. Пациенты с высоким суицидальным риском могут совершать попытки самоубийства во время пребывания в стационаре, во время лечебного отпуска или в ранние сроки после выписки [1, 2, 5, 7]. Согласно годовым отчетам, в Великобритании за 2001-2011 г. около 10% стационарных самоубийств были совершены пациентами психиатрических клиник, что составляло 2,5% всех суицидов в общей популяции [10]. Суицид в психиатрическом отделении воспринимается как

чрезвычайное происшествие, оказывающее сильное психотравмирующее воздействие как на пациентов, находящихся на лечении, так и на медицинский персонал больницы. Постепенное улучшение качества оказания психиатрической помощи на протяжении истории способствовало улучшению качества жизни пациентов, снижению риска суицидального поведения и тем самым снижению смертности в психиатрических стационарах. Если еще в IX в. функции психиатрических лечебниц сводились к признанию за психическими больными, то в первой половине XX в. психиатрия уже встала наравне с другими медицинскими науками, появились активные методы лечения и диагностики психических заболеваний, в том числе и депрессивных состояний, создана система оказания психиатрической помощи, стационарных и внестационарных ее форм [9, 14]. Показатели смертности в психиатрических стационарах сейчас относительно невысокие, однако случаи суицидов среди них продолжают занимать одно из основных позиций [8, 10, 12]. Показатель распространенности суицидальных актов является значимым критерием качества оказания психиатрической помощи лечебным учреждением. За рубежом широко распространена практика судебных исков на психиатрические больницы в отношении случаев самоубийств со стороны родственников суицидентов. Так, например, в США данный показатель учитывается Объединенной комиссией по аккредитации организаций здравоохранения (ЖАНО) [10]. В отечественных исследованиях достаточно редко встречаются попытки комплексного анализа случаев суицидального поведения во время активного терапевтического процесса, то есть во время стационарного лечения. Случаи суицидов и суицидальных попыток в психиатрической больнице зачастую не регистрируются, а часть контингента больных после фатальной попытки умирает в медицинских учреждениях соматического профиля от осложнений (ранения, асфиксии, отравления и т.д.) [6, 7]. Такая статистика не ведется ни на отраслевом уровне, ни на уровне лечебно-профилактических учреждений. По нашим данным, случаи суицидальных действий в психиатрической больнице требуют регистрации и подробного клинического и организационного анализа, потому как отражают качество суицидологической помощи в целом, так и качество работы конкретного лечебного учреждения [2, 3].

Целью исследования являлось совершенствование суицидальной превенции на этапе оказания стационарной психиатрической помощи и этапе выписки больного из психиатрического стационара под наблюдение амбулаторной службы.

## Методика

Изучено 50 случаев суицидальных актов, среди которых 10 самоубийств, совершенных во время лечения в психиатрических больницах или в первую неделю после выписки. Проведен анализ особенностей и целей суицидальных действий, учитывались характеристики суицидального конфликта, определялись факторы и степень суицидального риска, их связь с соответствующим спектром психических расстройств. В рамках данного исследования проводилось комплексное психиатрическое и клиничко-психологическое обследование пациентов с суицидальными попытками во время лечения в психиатрических больницах Брянска и Смоленска за 2014-2016 гг. с применением шкалы депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) и шкалы суицидального мышления Бека (SSI). Обследование проводилось в первые 48 ч. после совершения суицидальных действий, что соответствовало раннему постсуицидальному периоду. Полученные с помощью оценочных шкал результаты регистрировались в специально разработанных картах клиничко-психопатологического обследования суицидентов. Данную группу представили 30 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Контрольную группу составили 20 пациентов ГАУЗ БОПБ №1 страдающие психическими расстройствами, не обнаруживающие суицидальных форм поведения. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и нозологии. При обработке материала, полученного в ходе исследования, использовались методы описательной статистики, методы статистического наблюдения и факторный анализ. Все признаки, подлежащие изучению, измерены в номинальной шкале. Для статистического анализа признаков использовались абсолютные и относительные показатели (проценты). Статистическая обработка проводилась при помощи электронных таблиц программы Microsoft Office EXCEL. Кроме того, для объективизации полученных данных проводилось ретроспективное изучение медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты) пациентов областных психиатрических больниц Брянска и Смоленска за 2005-2016 гг. В ходе исследования разрабатывались способы психологической и социальной реабилитации, а также меры профилактики суицидальных проявлений среди лиц, находящихся на стационарном лечении.

## Результаты исследования и их обсуждение

Контингент обследуемых лиц по половому фактору распределился равномерно между мужчинами (52%) и женщинами (48%). Средний возраст составил  $39 \pm 15,5$  лет. Преобладали городские жители – 72%, что возможно связано с малой доступностью психиатрической помощи для сельского населения. Большинство суицидентов (70%) имели удовлетворительные социально-

бытовые условия. В структуре семейных отношений выявлены следующие особенности: лишь восемь обследуемых (16%) имели собственную семью и детей, остальные проживали либо с родителями, либо одиноко (по 42%). Оценка социально-экономического статуса показала, что 20% занимались низкоквалифицированным трудом (работали разнорабочими) на момент совершения суицидальной попытки, в дальнейшем в течение года прекратили трудовую деятельность в связи с оформлением группы инвалидности по психическому заболеванию. Уже имели группу инвалидности по психическому заболеванию – 40% суицидентов. В целом, практически не работали или имели случайные заработки, находясь на иждивении родственников, около 70% суицидентов. Таким образом, исследуемый контингент характеризовался социальной и трудовой дезадаптацией, а так же в ряде случаев имел неблагоприятные материально-бытовые условия. В свою очередь удаленное от областного центра проживание, низкий уровень материального обеспечения, а так же отсутствие поддержки со стороны семьи говорят о низкой приверженности к терапии, о чем свидетельствуют частые повторные госпитализации. Причиной последних может являться недостаточный уровень качества амбулаторной психиатрической помощи, отсутствие специализированной суицидологической помощи. Практически для всех лиц, совершивших суицидальную попытку в стационаре, госпитализация была повторной. Около 40% исследуемых имели 2 и более госпитализаций в течение года.

Большинство суицидальных действий совершалось в стационаре (66%), часть из которых приходилась на дневной стационар (40%). Каждая четвертая попытка совершалась в ранние сроки после выписки до посещения участкового психиатра. После выписки из стационара, пациент как будто попадает в «слепую зону», когда врач стационара уже не наблюдает больного, а врач амбулаторной службы еще его не видит. Наименьшее количество суицидальных актов приходилось на лечебные отпуска – 8%, что возможно связано с тщательным отбором контингента пациентов, подлежащих оформлению в лечебные отпуска, с учетом суицидального риска (рис. 1).

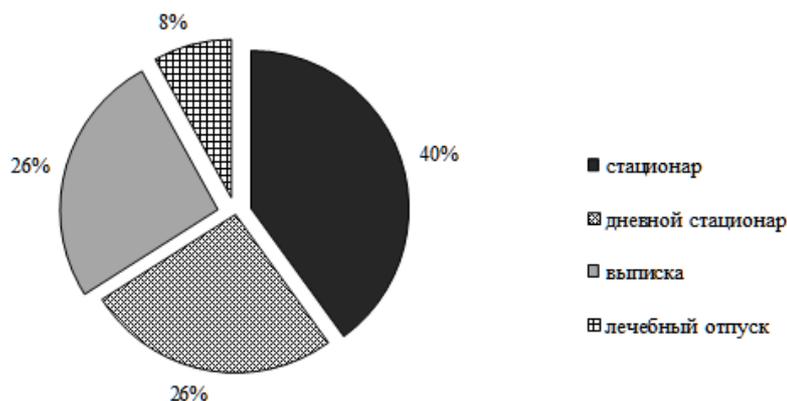


Рис. 1. Распределение распространенности суицидальных действий в исследуемой группе

Иначе выглядит распределение частоты самоубийств. Так из 10 случаев суицидов: в двух случаях смерть была зафиксирована в психиатрической больнице, один пациент умер после перевода в соматический стационар. В подавляющем большинстве случаев (70%) самоубийства были совершены в первую неделю после выписки, причем двумя пациентами непосредственно в день выписки из больницы. Данный факт может свидетельствовать не только об отсутствии преемственности между стационарным и амбулаторным звеном психиатрической службы, но и об отсутствии критериев выписки пациентов с учетом степени суицидального риска.

Бесспорно, условия оказания помощи в психиатрическом стационаре значительно сужают выбор способов покушения на самоубийство и возможность совершить суицидальный акт (рис. 2). Среди госпитальных суицидальных попыток чаще всего наблюдались случаи саморанений, когда больные наносили себе порезы осколками битого стекла (45%) и случаи самоповешения или самоудушения (35%), два из которых завершились гибелью больных. Несколько реже встречались падения с высоты через открытое окно или незащищенный лестничный пролет (15%), в одном случае с летальным исходом. Это напрямую связано с использованием устаревших и изначально непригодных, с учетом возможной травматизации больных, помещений для оказания психиатрической помощи. Крайне редко в психиатрическом стационаре регистрировались попытки самоотравления накопленными лекарствами – один случай, что можно объяснить тщательным соблюдением медицинским персоналом режима выдачи лекарственных препаратов.

Анализ времени суток совершения суицидальных попыток показал, что чаще они совершались в вечернее и ночное время (68%). Вероятно, это связано не столько с нарастанием симптомов тревоги и депрессии во второй половине дня, сколько с продуманностью и планированием

суицидального акта, с ослаблением мер надзора и возможностью укрыться от медицинского персонала. Почти в половине случаев после совершенной суицидальной попытки потребовались консультации и оказание помощи больным в хирургическом или травматологическом отделениях, что подтверждает серьезность суицидальных намерений.

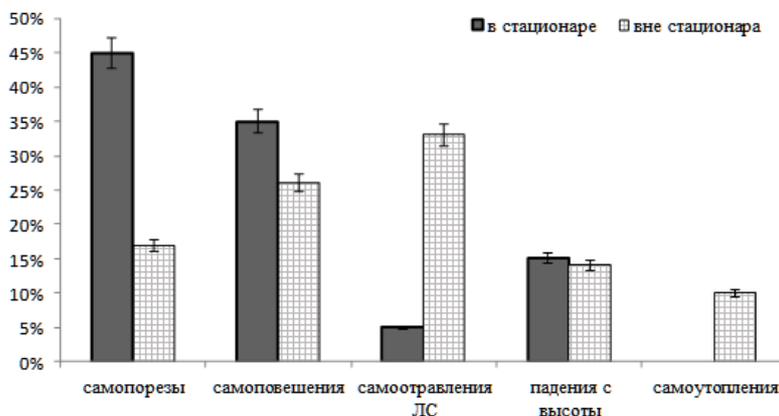


Рис. 2. Распределение способов стационарных и внестационарных суицидов и суицидальных попыток в процентах от общего числа

Среди внестационарных эпизодов суицидального поведения (в дневном стационаре, в лечебном отпуске, после выписки), преобладали случаи самоотравления психотропными лекарственными средствами (32%) с единичным смертельным исходом и самоповешения (30%), которые в двух случаях завершились смертью. Последние способы встречались одинаково часто внутри и вне стационара. Среди 5-ти случаев падения с высоты, три закончились летально. Зарегистрировано три случая самоутопления, среди которых один со смертельным исходом.

Для оценки суицидального риска использовался коэффициент летальности – соотношение количества самоубийств к числу суицидальных попыток. Как видно из рис. 3, к наиболее опасным способам самоубийства относятся падения с высоты, самоудушения и самоутопления. Несмотря на преобладание в стационаре случаев нанесения самопорезов, смертельных исходов по этой причине зафиксировано не было. Среди больничных случаев максимальная летальность оказалась при самоповешениях и падениях с высоты (коэффициент летальности составил соответственно 0,4 и 0,5). Среди внебольничных случаев наибольший коэффициент летальности был при падениях с высоты (1,5).

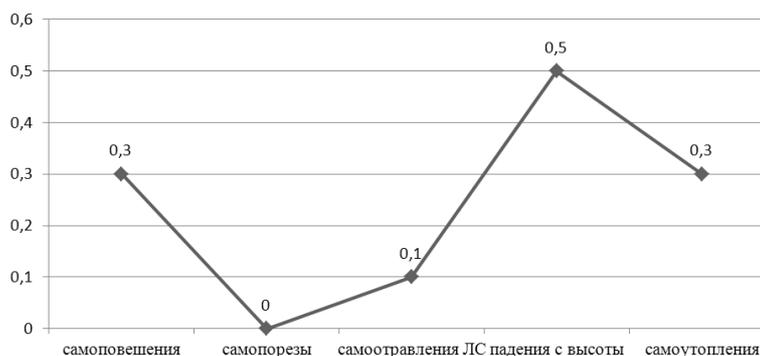


Рис. 3 Распределение способов самоубийств по коэффициенту летальности

Нозологическая представленность суицидентов отличалась разнообразием, тем не менее преобладали пациенты с диагнозом «Шизофрения, параноидная форма» (F20) – 56% исследуемых. Второе по частоте место занимали психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью (F06) – 20%, расстройства настроения (F3) – 16%. Реже регистрировались невротические расстройства (F4), расстройства личности и поведения (F6) – 8%. Это связано с тем, что помощь данной категории больных преимущественно оказывается в амбулаторных условиях.

Общей психопатологической особенностью исследуемого контингента являлось наличие выраженной или умеренно выраженной депрессивной симптоматики. Для клинической оценки особенностей депрессивного синдрома использовалась типология О.П. Вертоградовой по ведущему аффекту. В структуре депрессии часто обнаруживалась тревога (64%), которая была

наиболее представлена у пациентов с органическим поражением головного мозга (74%). Анализ материалов историй болезни показал, что для психопатологической структуры обострений психического заболевания в данной категории был характерен не только выраженный аффект тревоги, но и высокая доля протестных реакций, сочетание агрессивных и аутоагрессивных действий. Подобная симптоматика определяла склонность к частым повторным суицидальным действиям, вне зависимости от нозологической принадлежности, о чем свидетельствует тот факт, что около трети пациентов данной группы были госпитализированы в связи с суицидальной попыткой. Практически у всех эта попытка была повторной, причем у трети из них отмечалось более пяти суицидальных попыток в анамнезе. Среди исследуемого контингента можно выделить группу пациентов (18%) психическое заболевание у которых дебютировало суицидальным поведением и сопровождалось выраженным аффектом тревоги, что и послужило причиной первичной госпитализации в стационар. В дальнейшем обострения психического заболевания, как правило, так же сопровождались аутоагрессивными действиями. Полученные данные согласуются с результатами современных исследований [7, 10, 12].

Классические меланхолические депрессии, описанные Э. Крепелиным, обычно не представляли трудностей для диагностики и лечения, что может объяснять наименьшее число больных с аффектом тоски, которые совершали суицидальные действия в стационаре.

Пациенты с превалированием апатического компонента в клинической картине представлены в основном больными шизофренией (70%). В данную группу вошли все пациенты совершившие суицид. Они отличались отсутствием в медицинской документации сведений о наличии суицидального поведения в анамнезе. Состояния, когда больные залеживались в постели, неохотно вступали в контакт с другими пациентами и родственниками, чаще всего расценивались лечащим врачом как апато-абулический дефект в рамках прогрессивного психического заболевания, а не как признаки апатической депрессии, требующей дифференциальной диагностики и лечения. Подобная симптоматика свидетельствует об аффективно-редуцированном типе пресуицида и долгосрочном планировании суицидальных замыслов во время лечения в психиатрической больнице.

Вне зависимости от преобладающего аффекта и нозологической принадлежности большинство обследованных в качестве мотива суицидального поведения чаще указывали «отказ от жизни» или «протест», описывали ощущения «ненужности» родным и обществу. Пациенты зачастую говорили, что «все равно я никогда не вылечусь, зачем так жить», «от меня только хуже», «я все равно не работаю и от меня нет никакой пользы», «кому я такая нужна» и т.д. Так, например, одна пациентка, длительно наблюдающаяся с депрессивной симптоматикой, узнав при прохождении магнитно-резонансной томографии головного мозга об имеющихся у нее признаках болезни Альцгеймера, выпрыгнула из окна девятого этажа собственной квартиры сразу после выписки из стационара. В предсмертной записке она объяснила, что не хочет такого бремени для сына, как дорогостоящее лечение и уход за больной в деменции.

С целью объективизации актуальности суицидального конфликта и динамической оценки эффективности лечения в постсуицидальном периоде использовалась шкала суицидального мышления (SSI) и шкала Монтгомери-Асберга (MADRS) для оценки выраженности депрессии. Выявлено наличие признаков тревожно-депрессивного синдрома, как в основной, так и в контрольной группе. Количество баллов по шкале MADRS от 20 до 39 баллов набрали 68% суицидентов и 54% пациентов контрольной группы, что соответствует клинически значимой умеренной или выраженной депрессии. Наличие тревоги выявлено у 86% пациентов основной группы, что подтверждает преобладание тревожно-депрессивной симптоматики. При оценке по шкале SSI выявлены значимые различия в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,005$ ). У большинства обследуемых основной группы (68%) отмечались высокие показатели (22–38 баллов), у 32% регистрировались в пределах 10–22 баллов, что говорит о высокой степени суицидального риска в данной группе. Согласно данным автора методики, пациенты, относившиеся к высокой категории риска по баллам шкалы, имеют приблизительно в семь раз более высокую вероятность умереть вследствие самоубийства [11].

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что лица, проявляющие суицидальное поведение в психиатрическом стационаре, страдают тяжелой эндогенной или экзогенно-органической патологией, приводящей к трудовой и социальной дезадаптации. Суицидальное поведение проявляется на фоне выраженного депрессивного синдрома. Важным в определении степени суицидального риска является учет ведущего аффекта в структуре депрессии. Для пациентов с преобладанием в клинической картине были характерны протестные реакции, сочетание агрессивных и аутоагрессивных действий. Наличие многократных суицидальных попыток в анамнезе говорит о высокой степени риска реализации суицидальных тенденций. Важнейшим мероприятием суицидальной превенции в данной группе пациентов является

скорейшее купирование симптомов тревоги, агитации и дисфории и усиление мер надзора на этот период. Апатические депрессии трудно распознаются, ошибочно принимаются за апато-абулический дефект в рамках прогрессивного психического заболевания, что обуславливает их высокий коэффициент летальности.

Совершенствование критериев диагностики аффективной патологии, а так же критериев выписки с учетом возможного суицидального риска позволит существенно снизить смертность по причине суицидов стационарных больных. Выявленные мотивы суицидального поведения могут быть использованы в качестве психотерапевтических мишеней, а так же для разработки психообразовательных программ для родственников больных. Обеспечение безопасности пациентов в стационаре может быть достигнуто ограничением доступных средств самоубийства (бьющиеся стекла, незащищенный лестничный пролет), соблюдением техники безопасности и необходимых мер надзора при работе с суицидоопасным контингентом. Лечебно-реабилитационные программы, разработанные с учетом выявленных факторов, позволят повысить качество суицидологической помощи путем снижения уровня суицидальной активности и предотвращения госпитальных самоубийств.

## Литература

1. Ваулин С.В. Изучение повторных суицидальных попыток среди пациентов психиатрического стационара // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2011. – №8. – С. 18-22.
2. Ваулин С.В., Алексеева М.В. Факторы, определяющие тактику и стратегию оказания помощи лицам, совершившим суицидальную попытку // Психическое здоровье. – 2009. – №7. – С. 21-28.
3. Ваулин С.В., Алексеева М.В., Моренец Т.В. Терапевтические факторы риска суицидального поведения во время лечения в психиатрическом стационаре и в ранние сроки после выписки / Сборник статей Хорватско-Российского конгресса духовной психиатрии // Загреб, 2015. – С. 44-45.
4. Кикта С.В., Дробижев М.Ю., Ваулин С.В. Депрессии у инвалидов. Аспекты клиники и патогенеза // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2011. – №4. – С. 45-48.
5. Лапицкий М.А., Ваулин С.В. Психопатологическая характеристика лиц, госпитализированных в психиатрические стационары в связи с суицидальной попыткой // Социальная и клиническая психиатрия. – 1997. – Т.7, №1 – С. 128-129.
6. Лапицкий М.А., Войцех В.Ф., Яковлева С.В., Ваулин С.В. Суицидальные отравления. Эпидемиологические и клинко-токсикологические аспекты // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – Т.1, №1 – С. 28-33.
7. Цыганков Б.Д., Ваулин С.В. Анализ качества оказания суицидологической помощи в сети специализированных психиатрических учреждений // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – №7. – 2011. – С. 23-27.
8. Цыганков Б.Д., Ваулин С.В. Суициды и суицидальные попытки (клиника, диагностика, лечение). – Смоленск: СГМА. – 2012. – 256 с.
9. Щиголев И.И. Частные лечебницы для душевнобольных и зарождение специализированной психиатрической помощи в России // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2002. – Т.102. – С. 43-45.
10. The Joint Commission. A follow-up report on preventing suicide: focus on medical/surgical units and the emergency department // Sentinel Event Alert. – 2010. – V.1. – P. 1-4.
11. Beck A. Suicide ideation at its worst point: A predictor of eventual suicide in psychiatric outpatients // Suicide and Life-Threatening Behavior. – 1999. – V.29. – P. 1-9.
12. Bowers L., Banda T., Nijman H. Suicide inside a systematic review of inpatient suicides // Journal of Nervous and Mental Disease. – 2010. – V.198, N5. – P. 315-328.
13. Reid W.H. Preventing suicide // Journal of Psychiatric Practice. – 2010. – V.16. – P. 120-124.
14. Wright D., Jacklin L., Themeles T. Dying to get out of the asylum: mortality and madness in four mental hospitals in Victorian Canada c. 1841–1891 // Bulletin of the History of Medicine. – 2013. – V.87, N4. – P. 591-621.

## Информация об авторах

*Ваулин Сергей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sv\_vaulin@mail.ru

*Алексеева Марина Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mvalexeeva@yandex.ru

*Моренец Татьяна Викторовна* – врач-психиатр, заведующая дневным стационаром ГАУЗ БОПБ №1. E-mail: morenec@mail.ru

УДК 616.9-036.2; 616-097; 616.98

## СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

© Турсунов Р.А.<sup>1,2</sup>, Одинаев Ф.И.<sup>1</sup>, Каримов С.С.<sup>2</sup>, Сайбурхонов Д.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Республика Таджикистан, 734003, Душанбе, пр. Рудаки, 139

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский центр по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД», Республика Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. Дехоти, 48

**Резюме:** в статье представлена оценка серологического обследования за ВИЧ-инфекцией среди различных социальных групп населения Республики Таджикистан (РТ) по данным 2008-2015 гг. За анализируемый период отмечается тенденция роста охвата общего населения добровольным консультированием и тестированием (ДКТ). Так, если в 2008 году ДКТ было охвачено 148255 (2,0% от численности населения) человек, в 2015 г. – 597426 (7,0% населения страны), то есть охват обследованных на антитела к ВИЧ вырос в 3,5 раза.

Из общего количества обследованных, прошедших тестирование на ВИЧ [n=597426] в 2015 г. было выявлено 1151 новых случаев, процент выявления составил 0,2. В зависимости от объёма проведённых исследований, наибольшая выявляемость ВИЧ-инфекции отмечается среди лиц по клиническим показаниям (22,1%), беременных женщин (16,7%), работников секса (РС) и их половых партнёров (14,9%), потребителей инъекционных наркотиков (ПИН, 12,9%), трудовых мигрантов (10,1%), заключённых (4,6%).

Данные серологического мониторинга в Таджикистане свидетельствуют о том, что эпидемия ВИЧ-инфекции в республике развивается, в основном, за счёт контингента населения с рискованным поведением по отношению к ВИЧ. Кроме того наблюдается тенденция перехода распространения заболеваемости среди общего населения, что, в свою очередь, требует расширение исследования крови на антитела к ВИЧ, как среди уязвимых групп населения, так и среди общего населения.

Полученные сведения в ходе исследования подтверждают значимость проведения серологического мониторинга в плане надзора за развитием эпидемии ВИЧ-инфекции с целью своевременного выявления лиц, инфицированных ВИЧ.

**Ключевые слова:** ВИЧ, ВИЧ-инфекция, сероэпидемиологический скрининг, серологическое обследование, тестирование на антитела к ВИЧ

## SEROEPIDEMIOLOGICAL SCREENING FOR HIV INFECTION

Tursunov R.A.<sup>1,2</sup>, Odinaev F.I.<sup>1</sup>, Karimov S.S.<sup>2</sup>, Sayburhonov D.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tajik State Medical University, Avicenna, 734003, Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Av., 139

<sup>2</sup>Research Institute of Preventive Medicine, 734025, Tajikistan, Dushanbe, Shevchenko St., 69

**Summary:** the article presents an assessment of serological screening for HIV infection among different population social groups of the Republic of Tajikistan (RT) according to 2008-2015. During the analyzed period, there was a tendency of growth of the total population coverage of voluntary counseling and testing (VCT). So, if in 2008 VCT covered 148,255 (2.0% of the population) people, in 2015 – 597 426 (7.0% of the population), that is, the coverage examined for antibodies to HIV increased by 3.5 times.

From the total number of the examinees who were tested for HIV [n=597 426] in 2015 we found 1151 new cases, the detection rate being 0.2. Depending on the scope of the study, the highest detection rate of HIV infections occurs among people as clinically indicated (22.1%), pregnant women (16.7%), sex workers (CSW) and their sexual partners (14.9%), injecting drug users (IDUs, 12.9%), migrant workers (10.1%) and prisoners (4.6%).

These serological monitoring in Tajikistan suggests that HIV epidemic is growing in the country, mainly due to population groups with risky behavior in relation to HIV. In addition, there is a tendency of transition spread of the disease among general population, which, in turn, requires the expansion of blood tests for antibodies to HIV among vulnerable groups and general population.

The findings of the study confirm the importance of serological monitoring in terms of oversight of the development of HIV epidemic with a view to early detection of persons infected with HIV.

**Key words:** HIV, HIV infection, seroepidemiological screening, serological survey, testing for antibodies to HIV

## Введение

Эпидемиологический надзор и оценка состояния здоровья и благополучия населения входят в 10 основных оперативных функций современной системы общественного здравоохранения [1].

Эпидемиологический надзор как часть системы санитарно-эпидемиологического обслуживания населения и инструмент познания эпидемического процесса призван вести постоянное слежение за биологическими свойствами возбудителя, заболеваемостью и смертностью, за популяционным иммунитетом [2].

В рамках системы здравоохранения, эпидемиологический надзор за заболеванием, вызываемым вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), ведётся в мире с начала 80-х годов XX в. [8].

Констатируя многообразие проявлений пандемии и недостаточность только биомедицинского подхода, ВОЗ (2000, 2011) предложила дополнительно ввести в надзор за ВИЧ-инфекцией в уязвимых группах населения анализ социально-демографического и поведенческого компонентов (исследование факторов риска в поведении, делающих людей уязвимыми к ВИЧ) [9,10].

В обозримом будущем, одним из основных элементов противодействия распространению ВИЧ-инфекции, будет оставаться молекулярный и серологический мониторинг – как составной частью диагностического блока эпиднадзора.

Благодаря такому подходу, в дальнейшем в ряде стран (в том числе в Таджикистане), в рамках эпиднадзора была введена система добровольного сероэпидемиологического скрининга различных групп населения с регистрацией всех выявленных случаев серопозитивности к ВИЧ [3]. Цель исследования – оценка скринингового обследования за ВИЧ-инфекцией среди различных контингентов населения Республики Таджикистан (РТ).

## Методика

Исследовательская работа осуществлялась в 2015 г. на базе кафедры эпидемиологии ТГМУ имени Абуали ибни Сино, согласно данным ежемесячных отчётов по форме №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ» (за 2015 г.) Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом. За анализируемый период было проведено 59 7426 исследования. Для выявления антител к ВИЧ (или антител и антигена) были использованы серологическое исследование сыворотки крови методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) и экспресс-методы (тест-системы: HIV Elisa Test, «Murex», «Abbot» и т.д.). Референс-диагностика проводилась в РЦ СПИД для подтверждения лабораторного диагноза ВИЧ-инфекции методом иммуноблота (ИБ), позволяющий определять антитела к отдельным белкам ВИЧ.

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов производилась с помощью прикладной программы «Statistica 6.0» (Stat Soft, USA). Вычислялись средние значения абсолютных значений (M) и их стандартные ошибки ( $\pm m$ ), а также относительные показатели (P, %). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

В плане сероэпидемиологического обследования в РТ отмечается тенденция роста охвата общего населения добровольным консультированием и тестированием (ДКТ), которые предоставляются бесплатно в Центрах по профилактике и борьбе со СПИДом, репродуктивного здоровья и по борьбе с туберкулёзом. В 2008 г. ДКТ было предоставлено 148255 (2,0% от численности населения) человек, в 2015 г. – 597426 (7,0% населения страны), то есть охват обследованных на антитела к ВИЧ вырос в 3,5 раза (табл. 1).

Таблица 1. Количество ДКТ в зависимости от численности населения Республики Таджикистан за 2008-2015 гг.

Годы	Численность населения	Объём исследований на ВИЧ	% от численности населения	Число ВИЧ+	% выявления ВИЧ
2008	7176547	148255	2,06	363	0,24
2009	7334516	210179	2,86	447	0,21
2010	7498328	280000	3,73	1004	0,36
2011	7667811	300000	3,9	989	0,32
2012	7842427	453831	5,78	828	0,18
2013	8021412	469365	5,85	876	0,18
2014	8388848	482492	5,7	1008	0,2
2015	8547400	597426	7,0	1151	0,2

Контингент обследованных на антитела к ВИЧ среди общего населения Республики Таджикистан в 2015 г. представлен в табл. 2.

Таблица 2. Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди общего числа лиц, обследованных на наличие антител к ВИЧ-инфекции. Республика Таджикистан, 2015 г.

Код	Контингент обследованных	Всего обследовано в 2015 г.	Число новых выявленных ВИЧ+	% проведённых тестов	% всех случаев впервые выявленных ВИЧ+
101	Партнёры ПИН, РКС, трудовых мигрантов и т.д.	7175	74	1,2	6,4
102	Потребители наркотиков	18192	227	3,0	19,7
104	Больные с ИППП	1369	8	0,2	0,7
105	Лица с беспорядочными половыми связями (РКС)	9925	33	1,7	2,8
106	Трудовые мигранты	23827	193	4,0	16,7
108	Доноры	41318	13	6,9	1,1
109	Беременные женщины	350394	174	58,5	15,1
111	Военнослужащие	3306	3	0,5	0,2
112	Заключённые	5817	78	1,0	6,8
113	По клиническим показаниям	44517	215	7,4	18,7
114	Добровольное и анонимное обследование	4763	19	0,8	1,6
120	Медработники	34890	5	5,8	0,4
121	Прочие	44064	103	7,4	8,9
200	Иностранные граждане	9257	10	1,6	0,9
	Всего	598814	1151	100	100

Анализ проведённых исследований крови на наличие антител к ВИЧ среди различных групп населения РТ показывает, что из общего количества обследованных, прошедших тестирование на ВИЧ [n=598814], в 2015 г. было выявлено 1151 новых случаев инфицирования ВИЧ-инфекцией, т.е. процент выявления составил 0,2.

Приоритетным направлением в деле охраны здоровья матери и ребёнка в Республике Таджикистан является обязательное обследование на ВИЧ всех беременных женщин и проведение профилактики передачи ВИЧ от матери к ребёнку. Как свидетельствуют данные таблицы 2, более половина всех проведённых тестов (58,5%) среди обследованных лиц приходится на долю беременных женщин (код 109), а процент всех случаев впервые выявленных ВИЧ+ составил 15,1. В ходе проведения ДКТ, за период 2004-2015 гг. в РТ было охвачено 1,5 миллиона беременных женщин, из них процент выявленных новых серопозитивных к ВИЧ составил 0,06 (табл. 3).

Таблица 3. Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ среди беременных женщин

Годы	Количество обследованных женщин	Выявлено ВИЧ	%
2004-2008	172535	44	0,02
2009	76297	32	0,04
2010	119033	53	0,04
2011	182937	75	0,04
2012	172548	100	0,058
2013	186269	112	0,06
2014	233810	168	0,07
2015	350394	174	0,05
Всего	1 493823	758	0,06

При этом число впервые выявленных ВИЧ-инфицированных беременных женщин в 2015 г. (n=174) выросло почти в 5,5 раза, по сравнению с показателями 2009 г. (n=32), что свидетельствует о следующем. По мере увеличения объёмов серологических исследований крови на антитела к ВИЧ отмечается рост выявляемости ВИЧ-инфицированных среди беременных женщин, что подтверждает целесообразность проведения серологического мониторинга и его экономической обоснованности.

Анализируя полученные результаты, следует подчеркнуть роль по разным причинам необследованных на ВИЧ женщин во время беременности, до и после родов, что связано, в основном, с домашними родами, которые, по-прежнему, практикуются в горных отдалённых регионах страны. Удельный вес домашних родов в республике, по разным экспертным оценкам, составляет от 10% до 25%. Поэтому, за период их беременности они остаются вне поля зрения медицинских работников.

Таким образом, из общего числа ВИЧ-инфицированных женщин (n=2438) в РТ у 758 пациенток ВИЧ был обнаружен во время их беременности, что составило 31,1%, т.е. каждая третья женщина узнала свой ВИЧ-статус при настоящей беременности, остальные – при различных обследованиях, не связанных с беременностью.

В зависимости от объёмов проведённых исследований на ВИЧ различных групп населения РТ, в 2015 г. самый высокий уровень выявляемости ВИЧ-инфекции (19,7%) установлен среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН, по коду 102). Высокие темпы роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией в стране (44,0%) являются результатом стабильной концентрации эпидемического процесса среди потребителей инъекционных наркотиков.

Серологический мониторинг показывает, что, несмотря на низкий охват тестирования на ВИЧ наиболее уязвимых групп населения отмечаются весьма высокие показатели впервые выявленных ВИЧ-положительных лиц: 1) по коду 113, т.е. лица, обследованные по клиническим показаниям – 18,7% при охвате 7,4%; 2) трудовые мигранты (код 106) – 16,7% при охвате всего 4,0%; 3) лица, находящиеся в местах лишения свободы (заключённые, код 112) – 6,8% при охвате 1,0%; 4) партнёры ПИН, РС, трудовых мигрантов и т.д. (код 101) – 6,4% и 1,2%; 5) лица с беспорядочными половыми связями, т.е. работники секса (РС, код 105) – 2,8% и 1,7%.

Кроме того, на долю графе «прочие» приходится 8,9%, а также настораживает возросший уровень выявляемости ВИЧ-инфицированных среди доноров (код 108) – 1,1%, т.е. в 2015 г. из 41318 доноров охваченных тестированием на ВИЧ было выявлено 13 ВИЧ-инфицированных лиц, что требует должного контроля за безопасностью донорской крови.

Динамика тестирования контингентов населения с высоким риском по отношению к ВИЧ-инфекции (ПИН, РС) показала тенденцию роста охвата за период с 2009 по 2015 гг. В 2009 г. было охвачено 2099 ПИН и 467 РС, тогда как в 2015 г. – 18192 ПИН и 9925 РС, т.е. данный показатель вырос в 8,7 и 21,3 раза, соответственно.

Анализ полученных результатов показал, что низкий процент выявления новых случаев ВИЧ среди различных социальных групп населения свидетельствует о том, что действующая структура эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в РТ не отражает полную картину развития эпидемии в стране [3].

В контексте развития данного тренда, обновлены нормативные документы с учётом особенностей развития эпидемии ВИЧ-инфекции в республике, в рамках которых предприняты следующие организационные меры: по обеспечению медицинских учреждений страны информационно-просветительными материалами по профилактике ВИЧ половым и парентеральным путями; по расширению объёма скрининговых исследований среди контингента населения с риском инфицирования ВИЧ (потребители инъекционных наркотиков, трудовые мигранты, заключённые, работники секса и их партнёры); по усилению разъяснительной работы среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин и оказанию им социальной помощи; по расширению профилактических программ среди женщин в отдалённых регионах страны с целью уменьшения удельного веса домашних родов и т.д.

Селективный серологический скрининг населения является важным основополагающим методом системы эпиднадзора [4, 5]. Основу молекулярного и серологического мониторинга за ВИЧ-инфекцией составляет: во-первых, как можно более полный охват различных групп риска в процессе первичного скрининга на наличие антител против антигенов ВИЧ; во-вторых, наличие качественных экспертных тест-систем, способных с высокой степенью надёжности подтвердить или опровергнуть результаты первичного скрининга; в-третьих, контроль разнообразия циркулирующих вирусных вариантов с целью оперативного выявления новых каналов вирусных заносов, имеющих эпидемиологическое значение [6, 7].

## Заключение

Таким образом, оценка сероэпидемиологического скрининга за ВИЧ-инфекцией в Таджикистане показывает, что эпидемия ВИЧ-инфекции в республике развивается, в основном, за счёт контингентов населения с рискованным поведением по отношению к ВИЧ: потребители инъекционных наркотиков, трудовые мигранты, заключённые, работники секса и их партнёры, а также беременные женщины и доноры, поэтому необходимо предпринять организационные меры, направленные на решение выявленных проблем и усилить контроль за их исполнением. Кроме того, отмечается тенденция роста числа ВИЧ-инфицированных лиц среди общего населения. Исходя из этого, можно сказать, что расширение объёма скрининговых исследований как среди контингента населения с риском инфицирования ВИЧ, так и среди общего населения, будет способствовать активному выявлению ВИЧ-инфицированных граждан.

## Литература

1. Здоровье-2020 / Основы европейской политики и стратегия для XXI века // ВОЗ. – 2013. – 225 с.
2. Черкасский Б.Л., Симонова Е.Г. Современные представления о системе управления эпидемическим процессом // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – №5. – С. 4-7.
3. Турсунов Р.А. Этапы становления системы эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией в Республике Таджикистан // Вестник Авиценны. – 2015. – №1(62). – С. 100-106.
4. Рузаева Л.А. Обнаружение и регистрация случаев сероконверсии в системе эпиднадзора за распространением ВИЧ // ВИЧ-инфекция. – 2009. – С. 77-79.
5. Ерёмин В.Ф. Молекулярная эпидемиология ВИЧ/СПИД в Беларуси (2008-2011) // Здоровоохранение. – 2012. – №1. – С. 25-34.
6. Ячменёв Н.И., Черкес Н.Н. Выбор рационального использования скрининговых обследований населения в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией // Инфекция и иммунитет. Материалы X съезда ВНПОЭМП. – М., 2012. – С. 432.
7. Фриго Н.В., Ротанов С.В., Лесная И.Н. Лабораторная диагностика ИППП в Российской Федерации. Результаты национального исследования // Вестник дерматологии и венерологии. Научно-практический журнал. – 2008. – №5. – С. 33-41.
8. Centers for Disease Control and Prevention // HIV surveillance report 2014. – 2015. – 35 p.
9. WHO/ Global HIV/AIDS response – Epidemic update and health sector progress towards Universal Access // Progress Report. – 2015. – 52 p.
10. WHO and UNAIDS. Progress in scaling up voluntary medical male circumcision for HIV prevention in east and southern Africa // Geneva, World Health Organization. – 2012. – 67 p.

## Информация об авторах

*Турсунов Рустам Абдусаматович* – научный сотрудник НИИ профилактической медицины МЗ и СЗН РТ, ответственный и научный редактор журнала «Вестник Авиценны» Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, Республика Таджикистан. E-mail: trustam.art@mail.ru

*Одинаев Фарход Исмаилович* – иностранный член Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, Республика Таджикистан. E-mail: nnn70@mail.ru

*Каримов Сайфуддин Сайтодждович* – доктор медицинских наук, директор ГУ «Республиканский центр по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД», Республика Таджикистан. E-mail: saif64@mail.ru

*Сайбурхонов Дилшод Сайгуфонович* – заместитель директора ГУ «Республиканский центр по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД», Республика Таджикистан. E-mail: sdilshod80@mail.ru

УДК 618.173:616.71-007.234]+615.356:575

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА -1997 С>А ГЕНА COL1A1 В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА РАЗЛИЧНЫХ УЧАСТКОВ СКЕЛЕТА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

© Майлян Э.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкая Народная Республика, 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16

*Резюме:* целью исследования явилось изучение роли полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 в развитии остеопороза в различных участках скелета у женщин в постменопаузальном возрасте. Обследование 483 женщин в постменопаузу включало выполнение денситометрии методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и детекцию полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 методом ПЦР. Установлено, что предиктором постменопаузального остеопороза в зоне проксимальных отделов правого и левого бедра, а также шеек правой и левой бедренных костей является аллель А ( $p < 0,05$ ), а защитным эффектом обладают аллель С и генотип СС ( $p < 0,05$ ). Роль полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 в развитии остеопороза в области поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья не установлена ( $p > 0,05$ ). Полученные данные целесообразно использовать при выявлении предрасположенности к остеопорозу и индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

*Ключевые слова:* ген COL1A1, полиморфизм, остеопороз, женщины, постменопауза

## ROLE OF COL1A1 GENE -1997 C>A POLYMORPHISM IN OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT IN SKELETON VARIOUS SITES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Maylyan E.A.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, 283003, DPR, Donetsk, Illich Av., 16

*Summary:* the aim of the study was to assess the role of COL1A1 gene -1997 C>A polymorphism in osteoporosis development in skeleton various sites in postmenopausal women. Examination of 483 postmenopausal women included densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry method and COL1A1 gene -1997 C>A polymorphism detection by PCR method. It was established that A allele was a predictor of postmenopausal osteoporosis in the zone of both femoral proximal departments and also both femoral necks ( $p < 0.05$ ), but C allele and CC genotype had a protective effect ( $p < 0.05$ ). The role of -1997 C>A polymorphism of COL1A1 gene in the development of osteoporosis in L1-L4 lumbar vertebrae and forearm distal department was not established ( $p > 0.05$ ). The obtained data can be useful for the detection of predisposition to osteoporosis and treatment-and-prophylactic activities individualization.

*Key words:* COL1A1 gene, polymorphism, osteoporosis, women, postmenopause

## Введение

Остеопороз представляет собой широко распространенное системное заболевание скелета, которое характеризуется увеличением хрупкости костей и повышением риска переломов [13]. В наибольшей степени заболеванию подвержены женщины в постменопаузальном возрасте. Исходя из статистических данных, 30% женщин могут пострадать от остеопороза в течение своей жизни. Чаще всего результатом заболевания являются переломы бедра и позвоночника, которые нередко приводят к инвалидизации и смертности женщин и ложатся огромным бременем на общественное здравоохранение и семью [5, 13].

Высокая медицинская и социально-экономическая значимость патологии требуют разработки критериев раннего выявления лиц, подверженных риску заболевания или уже имеющих начальные проявления патологии костной ткани, а также индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий с целью повышения их эффективности. Изучение предикторов остеопороза позволило установить влияние на развитие заболевания таких факторов как раса, пол, возраст, телосложение, дефицит кальция и витамина D, алкоголь, курение, недостаточность физической нагрузки и др. [2, 13, 15]. Кроме того, необходимо отметить, что риск формирования остеопоротических изменений костной ткани на 60-80% определяется генетическими факторами [15]. Учитывая важность генетической составляющей в этиопатогенезе остеопороза, оценка индивидуального риска формирования патологии и возникновения переломов в настоящее время

может базироваться не только на обычных клинических признаках, но и на результатах молекулярно-генетических исследований [5].

Благодаря многочисленным исследованиям установлен ряд генов-кандидатов остеопороза, среди которых определенный интерес вызывает ген COL1A1, участвующий в синтезе коллагена. Коллаген является наиболее распространенным компонентом скелета и составляет около 80% от общего количества белков костной ткани [13]. Результатом мутаций гена COL1A1 может быть изменение свойств и относительного количества коллагена в костной матрице, что может сопровождаться нарушением механических свойств кости и повышением риска переломов.

О возможном влиянии на минеральную плотность костной ткани полиморфизма -1997 (rs1107946) в промоторной области гена COL1A1 было указано еще в 2002 г. [7]. Однако, последующие исследования вышеуказанного полиморфизма, выполненные в различных популяциях, показали противоречивые результаты о его влиянии на остеопоротические изменения у женщин в постменопаузальный период, в том числе в различных участках скелета [6, 8, 9, 12-14]. В странах СНГ внимание данной проблеме уделено недостаточно, а в имеющихся единичных публикациях [1, 4] также получены не согласующиеся между собой выводы. Кроме того, комплексных исследований, посвященных изучению связи полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 с риском развития остеопороза и остеопении в различных участках скелета, в том числе по данным центральной и периферической остеоденситометрии, у женщин в постменопаузальном возрасте, не выполнялось.

Цель исследования – изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 с развитием остеопороза в зоне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей и дистального отдела предплечья недоминантной руки у женщин в постменопаузальном возрасте.

## Методика

При выполнении работы было обследовано 483 женщины в возрасте от 38 до 87 лет ( $61,0 \pm 0,50$  лет). Все женщины находились в постменопаузе, максимальная длительность которой составила 40 лет ( $12,0 \pm 0,49$  лет). Критериями исключения при отборе женщин на обследование являлись прием заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, глюкокортикостероидных препаратов. Также исключались пациенты с наличием овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

Выделение ДНК из лейкоцитов крови и детекцию полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 осуществляли с помощью соответствующих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ) методом ПЦР в режиме реального времени. Учет реакции производился на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Денситометрия костной ткани осуществлялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Использовались денситометры «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США). Исследование выполнялось в зоне поясничных позвонков L1-L4 ( $n=483$ ), проксимальных отделов левой ( $n=480$ ) и правой ( $n=303$ ) бедренных костей, шейки левого ( $n=384$ ) и правого ( $n=303$ ) бедра, а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки ( $n=96$ ). По каждой зоне выполнения остеоденситометрии всех женщины делили на 3 группы, исходя из значений T-критерия – с остеопорозом, с остеопенией и здоровые. Нормальными считались показатели T-критерия до -1 стандартных отклонений от пиковой костной массы. Более низкие значения T-критерия соответствовали остеопении (ниже -1 до -2,5 стандартных отклонений) и остеопорозу (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программ «MedStat» и «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft, Inc.). Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивалась при помощи  $\chi^2$  (таблицы сопряженности  $k \times m$ ) и методом углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Соответствие распределения данных закону Hardy-Weinberg [10] оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеопорозом рассчитывали по величине отношения шансов (ОШ) с учетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимыми отличия считались при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Проведенные исследования показали, что в общей группе обследованных женщин распределение генотипов полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 соответствовало закону Hardy-Weinberg (табл. 1). При этом частота аллеля С вышеуказанного полиморфизма составила 0,840, а аллеля А – 0,160.

Таблица 1. Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 у обследованных женщин (n=483) в постменопаузальном возрасте

Генотипы полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		$\chi^2$	P
	абс	%	абс	%		
CC	338	70,0	340,4	70,5	0,68	0,41
CA	135	27,9	130,1	26,9		
AA	10	2,1	12,5	2,6		

В табл. 2 представлены данные молекулярно-генетических исследований женщин в зависимости от результатов остеоденситометрии поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья. Выполненный анализ показал, что показатели частоты встречаемости генотипов CC, CA и AA, а также аллелей С и А полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 существенно не различались в группах здоровых лиц и пациентов с остеопенией и остеопорозом (P>0,05) в вышеуказанных зонах денситометрии.

Таблица 2. Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 среди женщин:						P ( $\chi^2$ )
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	абс	%	абс	%	абс	%	
на уровне поясничных позвонков L1-L4 (n=483)							
CC	91	72,8	117	68,0	130	69,9	0,51 (3,27)
CA	32	25,6	49	28,5	54	29,0	
AA	2	1,6	6	3,5	2	1,1	
C	214	85,6	283	82,3	314	84,4	0,53 (1,29)
A	36	14,4	61	17,7	58	15,6	
на уровне дистального отдела предплечья (n=96)							
CC	24	75,0	29	76,3	24	92,3	0,19 (3,31)
CA	8	25,0	9	23,7	2	7,7	
AA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
C	56	87,5	67	88,2	50	96,2	0,23 (2,94)
A	8	12,5	9	11,8	2	3,8	

Изучение влияния полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 на остеопоротические изменения кости в зоне всего проксимального отдела левого бедра показало наличие неравномерного распределения как генотипов (p=0,002), так и аллелей (p<0,001) в исследуемых группах женщин (табл. 3). Больные с остеопорозом характеризовались сниженной частотой регистрации генотипа CC и повышенной – генотипа CA по сравнению с контрольной группой (ОШ=0,32, 95% ДИ: 0,16-0,61, p=0,001 и ОШ=2,55, 95% ДИ: 1,32-4,93, p=0,011 соответственно) и с женщинами, имеющими остеопению (ОШ=0,32, 95% ДИ: 0,16-0,62, p=0,002 и ОШ=2,68, 95% ДИ: 1,37-5,27, p=0,009 соответственно). Наряду с этим, наличие остеопороза на уровне всего проксимального отдела левого бедра в отличие от остеопении и здорового состояния костной ткани сочеталось с более редким выявлением аллеля С (ОШ=0,39, 95% ДИ: 0,23-0,67, p=0,002 и ОШ=0,38, 95% ДИ: 0,23-0,64, p=0,001 соответственно) и увеличенной регистрацией аллеля А (ОШ=2,56, 95% ДИ: 1,50-4,35, p=0,002 и ОШ=2,63, 95% ДИ: 1,57-4,42, p=0,001 соответственно).

Следует отметить, что аналогичной направленности связи генотипов (p=0,012) и аллелей (p=0,007) полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 были установлены с остеопоротическими изменениями и в зоне шейки левого бедра (табл. 3). При сравнении с контрольной группой у женщин с остеопорозом шейки левого бедра реже выявлялся генотип CC (ОШ=0,39, 95% ДИ: 0,19-0,79, p=0,017) и аллель С (ОШ=0,41, 95% ДИ: 0,23-0,73, p=0,006), и, наоборот, значительно чаще – аллель А (ОШ=2,46, 95% ДИ: 1,38-4,39, p=0,006). Кроме того, в группе пациентов с остеопорозом шейки левого бедра по сравнению со всеми остальными женщинами была установлена несколько не достигающая достоверности тенденция (p=0,064) к повышенному накоплению генотипа AA.

Результаты денситометрии всего проксимального отдела правого бедра также имели ассоциации с генотипами ( $p=0,021$ ) и аллелями ( $p=0,005$ ) полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 (табл. 4).

Таблица 3. Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне всего проксимального отдела левого бедра и шейки левого бедра

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 среди женщин:						P ( $\chi^2$ )
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	abc	%	abc	%	abc	%	
на уровне всего проксимального отдела левого бедра (n=480)							
CC	20	45,5	140	72,5	176	72,4	0,002 (16,6)
CA	21	47,7	49	25,4	64	26,4	
AA	3	6,8	4	2,1	3	1,2	
C	61	69,3	329	85,2	416	85,6	<0,001 (15,4)
A	27	30,7	57	14,8	70	14,4	
на уровне шейки левого бедра (n=384)							
CC	22	51,2	140	67,3	97	72,9	0,012 (12,9)
CA	17	39,5	64	30,8	34	25,6	
AA	4	9,3	4	1,9	2	1,5	
C	61	70,9	344	82,7	228	85,7	0,007 (9,85)
A	25	29,1	72	17,3	38	14,3	

Установлено, что генотип CC у больных с остеопорозом имел более низкую частоту регистрации, чем среди здоровых лиц (ОШ=0,25, 95% ДИ: 0,09-0,67,  $p=0,011$ ) и пациентов с остеопенией (ОШ=0,30, 95% ДИ: 0,11-0,82,  $p=0,033$ ). Генотип же CA имел близкую к статистической значимости тенденцию ( $p=0,072$ ) к повышенной частоте в группе больных остеопорозом по сравнению с контрольными данными. Кроме того, наличие остеопороза по сравнению с остеопенией и нормальными данными денситометрии всего проксимального отдела правого бедра ассоциировалось с более низкой частотой выявления аллеля C (ОШ=0,40, 95% ДИ: 0,19-0,83,  $p=0,034$  и ОШ=0,31, 95% ДИ: 0,15-0,65,  $p=0,007$  соответственно) и повышенной – аллеля A (ОШ=2,49, 95% ДИ: 1,20-5,16,  $p=0,034$  и ОШ=3,18, 95% ДИ: 1,54-6,59,  $p=0,007$  соответственно).

Таблица 4. Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне всего проксимального отдела правого бедра и шейки правого бедра

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 среди женщин:						P ( $\chi^2$ )
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	abc	%	abc	%	abc	%	
на уровне всего проксимального отдела правого бедра (n=303)							
CC	7	36,9	85	65,9	109	70,3	0,021 (11,6)
CA	10	52,6	39	30,2	44	28,4	
AA	2	10,5	5	3,9	2	1,3	
C	24	63,2	209	81,0	262	84,5	0,005 (10,5)
A	14	36,8	49	19,0	48	15,5	
на уровне шейки правого бедра (n=303)							
CC	15	36,6	110	71,9	76	69,7	<0,001 (26,6)
CA	21	51,2	41	26,8	31	28,5	
AA	5	12,2	2	1,3	2	1,8	
C	51	62,2	261	85,3	183	83,9	<0,001 (24,2)
A	31	37,8	45	14,7	35	16,1	

Установленная неравномерность распределения ( $p<0,001$ ) маркеров изученного полиморфизма у женщин в зависимости от состояния костной ткани шейки правого бедра (табл. 4) также была обусловлена особенностями генетического профиля женщин, имеющих остеопороз. Среди больных остеопорозом шейки правого бедра было снижено количество носителей генотипа CC как по сравнению со здоровыми (ОШ=0,25, 95% ДИ: 0,12-0,53,  $p<0,001$ ), так и с лицами, имеющими остеопению (ОШ=0,23, 95% ДИ: 0,11-0,47,  $p<0,001$ ). Женщин с остеопорозом от здоровых лиц и пациентов с остеопенией отличала также повышенная частота регистрации генотипов CA (ОШ=2,64, 95% ДИ: 1,26-5,54,  $p=0,019$  и ОШ=2,87, 95% ДИ: 1,41-5,83,  $p=0,008$  соответственно) и AA (ОШ=7,43, 95% ДИ: 1,38-40,0,  $p=0,044$  и ОШ=10,5, 95% ДИ: 1,96-56,2,  $p=0,018$  соответственно). Кроме того, в группе больных остеопорозом в зоне шейки правого бедра по

сравнению со здоровыми и женщинами с признаками остеопении значительно реже ( $p < 0,001$ ) обнаруживался аллель С (ОШ=0,32, 95% ДИ: 0,18-0,56 и ОШ=0,28, 95% ДИ: 0,16-0,49 соответственно) при существенно повышенной ( $p < 0,001$ ) частоте аллеля А (ОШ=3,18, 95% ДИ: 1,79-5,65 и ОШ=3,53, 95% ДИ: 2,04-6,09 соответственно).

## Обсуждение результатов исследования

Остеопороз по показателям социально-экономической и медицинской значимости является ведущей патологией костно-мышечной системы. Причем, подавляющее большинство случаев заболевания и связанных с ним случаев низкоэнергетических переломов приходится на женщин в постменопаузальный период. При изучении причин остеопороза, в том числе постменопаузального, все шире используют методы молекулярной генетики [3]. Результаты молекулярно-биологических исследований при остеопорозе позволяют не только открывать новые механизмы патогенеза заболевания костной системы, но и могут быть полезны для ранней диагностики патологии, своевременного назначения лечебно-профилактических мероприятий и повышения их эффективности. Одним из генов-кандидатов остеопороза является ген COL1A1. Предполагается, что его полиморфные варианты оказывают влияние на риск формирования остеопороза и могут быть одной из причин остеопоротических переломов.

Выполненные нами исследования демонстрируют неравномерность распределения генотипов и аллелей полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 в зависимости от наличия или отсутствия остеопоротических изменений у женщин постменопаузального возраста. Однако следует отметить, что ассоциации были установлены только лишь при изучении влияния генетических маркеров на патологию проксимальных отделов левого и правого бедра, в том числе шеек левой и правой бедренных костей. Причем, выявленные ассоциации генетического полиморфизма с остеопорозом имеют одну направленность как слева, так и справа. Защитным эффектом обладают аллель С и генотип СС, а предиктором остеопороза является аллель А. Генотип АА полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 также обнаружил связь с повышенным риском остеопороза шейки правого бедра и близкую к достоверности ассоциацию ( $p=0,064$ ) с заболеванием шейки левого бедра. Необходимо отметить, что роли полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 в развитии остеопороза в области поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья выявлено не было.

Установленные нами данные согласуются с результатами других исследований, подтверждающих роль изученного генетического полиморфизма в формировании остеопороза бедренных костей [6, 8], а также с ранее сделанными выводами об отсутствии влияния полиморфизма -1997 гена COL1A1 на минеральную плотность поясничных позвонков [4, 9, 11, 13, 14]. Вместе с тем, следует указать, что в отдельных исследованиях все-таки были получены иные результаты. Так, L.Q. Zhang и соавт. (2014) не обнаружили ассоциацию полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 с показателями минеральной плотности всего проксимального отдела бедренной кости и шейки бедра женщин постменопаузального возраста в Китае. А ученые из Дании [8] в своей работе установили влияние вышеуказанного полиморфизма гена COL1A1 на развитие остеопоротических изменений в поясничных позвонках.

Возможно, имеющиеся разногласия результатов вышеуказанных работ, так же как и несоответствие в наших выводах о влиянии полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 на развитие остеопороза в различных участках скелета объясняется мультифакторностью этиопатогенеза постменопаузального остеопороза. Связь изученных полиморфных вариантов гена COL1A1 с костной патологией могла быть нивелирована действием других генетических систем или влиянием других факторов, к которым относятся особенности гормонального баланса и иммунного статуса женщин, образа жизни, экологические условия проживания и работы, степень ультрафиолетового облучения и т.д. Несовпадение результатов молекулярно-генетических исследований может быть обусловлено и небольшим количеством наблюдений. Это замечание можно отнести и к нашей работе в отношении исследования дистального отдела предплечья недоминантной руки. Периферическая денситометрия была выполнена всего лишь у 96 женщин.

Помимо вышеизложенного, одной из возможных причин полученного нами, так же как и другими исследователями, несоответствия относительно связей полиморфизма гена COL1A1 с остеопорозом в различных участках скелета (проксимальные отделы бедра и поясничные позвонки L1-L4) могут быть их структурно-морфологические особенности. В отличие от участков проксимального отдела бедра в поясничных позвонках преобладает губчатое вещество. Возможно, губчатое вещество в меньшей степени подвержено влиянию изученных вариантов гена COL1A1, чем компактное. Если это так, то именно эта особенность поясничных позвонков могла обусловить отсутствие достоверных ассоциаций остеопоротических их изменений с изученным генетическим фактором.

## Заключение

Таким образом, при обследовании женщин в постменопаузальном возрасте установлено неравномерное распределение генотипов и аллелей полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 среди здоровых лиц и пациентов с остеопенией и остеопорозом в проксимальных отделах левого ( $p=0,002$  и  $p<0,001$  соответственно) и правого ( $p=0,021$  и  $p=0,005$  соответственно) бедра, в том числе шейек левой ( $p=0,012$  и  $p=0,007$  соответственно) и правой ( $p<0,001$ ) бедренных костей. Защитным эффектом обладают аллель С и генотип СС, а предиктором постменопаузального остеопороза бедренных костей является аллель А ( $p<0,05$ ). Генотип АА полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 имеет связь с повышенным риском остеопороза шейки правого бедра ( $p=0,044$ ) и близкую к достоверности ассоциацию с аналогичной патологией шейки левого бедра ( $p=0,064$ ). Роль полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в развитии остеопении и остеопороза в области поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья недоминантной руки не установлена ( $p>0,05$ ). Полученные данные могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

## Литература

1. Зяблицев Д.С., Ларин О.С. Оцінка ризику розвитку постменопаузального остеопорозу: роль поліморфізмів rs1800012 і rs1107946 гена COL1A1 та rs731236 і rs11568820 гена VDR // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – Т.5, №2. – С. 333-340.
2. Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути // *Остеопороз и остеопатии*. – 2015. – №2. – С. 15-19.
3. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин // *Медицинский вестник Юга России*. – 2016. – №1. – С. 33-40.
4. Хусаинова Р.И., Селезнева Л.И., Валиев Р.Р., Хуснутдинова Э.К. Изучение молекулярно-генетических основ развития постменопаузального остеопороза в Волго-Уральском регионе // *Медицинская генетика*. – 2009. – №5. – С. 12-19.
5. Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы остеопороза // *Биомика*. – 2014. – Т.6, №1. – С. 24-51.
6. Falcón-Ramírez E., Hidalgo-Bravo A., Barredo-Prieto B.A. et al. Association of the COL1A1 gene polymorphisms in Mexican postmenopausal women with fracture or with low bone mineral density at the hip // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2016. – V.28, N3. – P. 567-571.
7. Garcia-Giralt N., Nogués X., Enjuanes A. et al. Two new single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2002. – V.17, N3. – P. 384-393.
8. Gonzalez-Bofill N., Husted L.B., Harslof T. et al. Effects of COL1A1 polymorphisms and haplotypes on perimenopausal bone mass, postmenopausal bone loss and fracture risk // *Osteoporosis International*. – 2011. – N22. – P. 1145-1156.
9. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H. et al. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women // *Ginekologia Polska*. – 2015. – V.86, N12. – P. 907-914.
10. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies // *American Journal of Epidemiology*. – 2009. – V.169, N4. – P. 505-514.
11. Rojano-Mejía D., Coral-Vázquez R.M., Espinosa L.C. et al. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women // *Age (Dordrecht, Netherlands)*. – 2013. – V.35, N2. – P. 471-478.
12. Xie P., Liu B., Zhang L. et al. Association of COL1A1 polymorphisms with osteoporosis: a meta-analysis of clinical studies // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – V.8, N9. – P. 14764-14781.
13. Yu K.H., Tang J., Dai C.Q. et al. COL1A1 gene -1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis // *Genetics and molecular research*. – 2015. – V.14, N3. – P. 10991-10998.
14. Zhang L.Q., Liu H., Huang X.F. Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2014. – V.7, N10. – P. 7142-7147.
15. Zovkova I., Nemcikova P., Kuklik M. Polymorphisms Associated With Low Bone Mass and High Risk of Atraumatic Fracture // *Physiological Research*. – 2015. – V.64. – P. 621-631.

## Информация об авторах

Майлян Эдуард Аветнакович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. E-mail: mea095@yandex.ru

УДК 616-053.31-003.96

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕСТАЦИОННАЯ ПРИБАВКА МАССЫ ТЕЛА, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НОВОРОЖДЕННЫХ И ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПЕРИОДА АДАПТАЦИИ

© Шалкина Л.А., Алимова И.Л., Покусаева В.Н., Кривенко А.С., Каландия М.Р.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* целью исследования явился анализ влияния патологической гестационной прибавки массы тела на антропометрические показатели новорожденных и течение раннего периода адаптации. Изучены показатели длины, массы и индекса массы тела у новорожденных согласно рекомендациям ВОЗ. Установлено, что избыточная гестационная прибавка массы тела приводит ( $p < 0,05$ ) к увеличению показателей длины и массы тела новорожденных детей, а также рождению детей с высокими показателями физического развития ( $z\text{-score} > +2$ ) и массой тела  $> 4000$  г (14%). Избыточная гестационная прибавка массы тела увеличивает риск родовой травмы новорожденных, а недостаточная – рождения детей с морфо-функциональной незрелостью. Ведущее значение для профилактики рождения детей с высокими антропометрическими показателями и нарушений периода ранней адаптации имеет санитарно-просветительная работа среди женщин о рациональном питании и регулярное наблюдение беременных.

*Ключевые слова:* новорожденные, антропометрические показатели, патологическая гестационная прибавка массы тела, период ранней адаптации

## ABNORMAL GESTATIONAL WEIGHT GAIN, NEONATAL ANTHROPOMETRIC STATUS AND DURING THE EARLY PERIOD OF ADAPTATION

Shalkina L.A., Alimova I.L., Pokusaeva V.N., Krivenko A.S., Kalandia M.R.

Smolensk state medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* the aim of the study was to analyze the effect of abnormal gestational weight gain on neonatal anthropometric indicators, and the course of the early period of adaptation. Length, weight and body mass index in newborns were studied according to WHO recommendations. It was found that excessive gestational weight gain results ( $p < 0.05$ ) in the increase of length and weight of newborn infants, birth of children with high levels of physical development ( $z\text{-score} > +2$ ) and body weight  $> 4000$  g (14%). Excessive gestational weight gain increases the risk of neonatal birth trauma, and insufficient weight gain leads to the birth of children with morphological and functional immaturity. The leading role for the prevention of birth of children with high anthropometric indicators and violations of early adaptation period is health education among women of on healthy diet and regular prenatal care.

*Key words:* newborn, anthropometric indicators, abnormal gestational weight gain, early period of adaptation

### Введение

Вопросы влияния патологической прибавки массы тела во время беременности на рост и развитие плода и новорожденного, их антропометрические, гормонально-метаболические показатели имеют важное клиническое значение, так как адекватно увеличивают вес не более половины беременных. При этом чрезмерное увеличение массы тела встречается в 2-3 раза чаще, чем недостаточное, и регистрируется у 40-59% женщин [5, 6].

Цель исследования – установить влияние патологической гестационной прибавки массы тела на антропометрические показатели новорожденных детей и особенности течения раннего неонатального периода.

### Методика

Обследовано 296 беременных женщин и их детей при рождении. Критериями включения в исследование женщин служили: возраст 18-35 лет, отсутствие тяжелой соматической и эндокринной патологии, осложненного течения беременности и родов, первые своевременные роды. Все женщины вступили в беременность с нормальным индексом массы тела (18,5-24,9). Дети были распределены на 3 группы: 1-я группа ( $n=93$ ) – от матерей с избыточным гестационным

увеличением веса (больше 16 кг), 2-я группа (n=101) – от матерей с нормальным гестационным увеличением веса (11,5-16 кг), 3-я группа (n=102) – от матерей с недостаточным гестационным увеличением веса (меньше 11,5 кг) [9]. По росту, индексу массы тела, возрасту, течению настоящей беременности и родов женщины сравниваемых групп статистически значимо не отличались.

Измерение длины и массы детей новорожденных детей при рождении проводили с учетом рекомендаций ВОЗ. Значения z-score (Standard Deviation Score – SDS) длины, массы тела и индекса массы тела новорожденных были рассчитаны по программе ВОЗ Anthro, а интерпретация полученных значений проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistic 7,0 (StatSoft, USA) с помощью набора непараметрических процедур, так как большинство распределений исследуемых признаков отличались от нормального. Количественные показатели представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [25-75]), бинарные – в виде относительных и абсолютных частот (% [n]). Для подсчета уровня значимости в различии бинарных показателей использовался метод  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Yates и точный критерий Фишера. Для сравнения двух количественных величин использовался критерий Манна-Уитни. Взаимосвязь между двумя исследуемыми показателями изучалась с использованием корреляционного анализа методом Спирмена. Критический уровень значимости (p) принимали меньше 0,05.

## Результаты исследования

Оценка антропометрических данных у новорожденных сравниваемых групп выявила, что показатели длины тела детей 1-й группы превышали показатели детей 2-й и 3-й групп (табл. 1), а длина тела новорожденных 3-й группы, в свою очередь, была ниже показателей детей 1-й и 2-й групп.

Таблица 1. Антропометрические показатели новорожденных детей

Группы	Длина тела		Масса тела		Индекс массы тела	
	Сантиметры	P между группами	Граммы	P между группами	Абсолютное значение	P между группами
1-я группа	51 [50;53]	P 1-2=0,018	3550[3370;3850]	P 1-2<0,001	13,7[13,3-14,2]	P 1-2=0,004
2-я группа	51 [49;52]	P 2-3<0,001	3410[3200;3600]	P 2-3<0,001	13,3[12,6-14,0]	P 2-3=0,5
3-я группа	50 [48;51]	P 1-3<0,001	3260[3010;3410]	P 1-3<0,001	13,1[12,5-13,9]	P 1-3<0,001

При индивидуальном анализе у 19 (20,4%) новорожденных 1-й группы длина тела находилась в диапазоне высоких значений (z-score > +2) и превышала частоту встречаемости данного признака у детей 2-й (n=11; p=0,06) и 3-й (n=0; p<0,001) групп. Низкие показатели длины тела (z-score > -2) отмечались только у 5 (4,9%) детей 3-й группы (p>0,05).

При оценке массы тела новорожденных сравниваемых групп (табл. 1) выявлено, что у детей 1-й группы масса тела превышала показатели детей 2-й и 3-й групп. При этом масса тела новорожденных 3-й группы была статистически значимо ниже показателей детей 1-й и 2-й групп.

При индивидуальном анализе масса тела в диапазоне высоких значений (z-score > +2) встречалась только у новорожденных 1-й группы (n=4) (p>0,05). Низкая масса тела не зарегистрирована ни в одной группе детей. Индекс массы тела детей 1-й группы также оказался выше, чем у детей 2-й и 3-й групп (табл.1). При индивидуальном анализе выявлено, что высокие показатели (z-score > +2) индекса массы тела отмечались у одного ребенка 1-й группы. Однако, рождение крупных детей (>4000 г) чаще отмечалось в 1-й группе (n=13) по сравнению со 2-й (n=3; p=0,005) и 3-й группами (n=0; p<0,001). Проведенный корреляционный анализ подтвердил взаимосвязь гестационной прибавки массы тела матери с длиной (r=+0,31, p<0,001) и массой (r=+0,42, p<0,001) тела новорожденного.

Состояние при рождении и течение раннего неонатального периода оценены у 165 детей (табл. 2). Несмотря на то, что ни одно из патологических состояний, отмеченных у новорожденных в периоде ранней адаптации, не имело связи с гестационным увеличением массы тела, отмечена тенденция к увеличению риска морфофункциональной незрелости при недостаточном увеличении массы и кефалогематом – при избыточном. Не получено также статистически значимых различий между группами в частоте развития переходных (пограничных состояний) таких, как максимальная убыль массы тела, половой криз (мастопатия, вульвовагинит), токсическая эритема.

Таблица 2. Нарушения в периоде ранней адаптации у новорожденных

Патологические состояния	Группы новорожденных					
	1-я группа, n=60		2-я группа, n=62		3-я группа, n=43	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Морфофункциональная незрелость	5	8,3	6	9,7	7	16,3
Хроническая гипоксия плода	8	13,3	9	14,5	6	14,0
Кефалогематома	4	6,6	1	1,6	1	2,3
Церебральная ишемия	4	6,6	5	8,1	2	4,7
Гипербилирубинемия	3	5,0	1	1,6	1	2,3
Кожно-геморрагический синдром	5	8,3	5	8,1	2	4,7
Респираторный дистресс синдром	2	3,3	2	3,2	1	2,3
Асфиксия при рождении	4	6,6	4	6,5	0	-

### Обсуждение результатов исследования

Физическая активность и правильное питание вносят основной вклад в формирование массы тела. Во время беременности физическая активность (в пределах рекомендуемых для беременной норм) как один из основных источников затрат поступающей энергии, уступает место основному обмену, в связи с этим исключительная роль в дисбалансе энергообмена принадлежит избытку или недостатку макронутриентов, поступающих в организм с пищей. Как показали проведенные и опубликованные ранее результаты исследования [3], рацион питания женщин с чрезмерным увеличением массы тела характеризуется отсутствием полноценного завтрака, недостаточным потреблением растительной клетчатки, избытком в рационе быстрых углеводов в первой половине гестации, а также быстрых углеводов и жиров – во второй ее половине. При отсутствии различий в исходной массе тела пациентки с чрезмерной прибавкой уже в первом триместре быстрее набирали вес в основном за счет жирового компонента, который в этой группе был выше, чем у беременных с рекомендуемым и недостаточным уровнем гестационного увеличения массы тела. В дальнейшем эта разница сохранялась на протяжении второго, третьего триместров и к моменту родов. В этом плане значение должно придаваться профилактической работе с беременными, начиная с этапа прегравидарной подготовки, которая предусматривает полноценное информирование женщины о рациональном питании, величине рекомендуемых конкретно для нее прибавок веса, а также индивидуальное консультирование с адекватным медицинским контролем антропометрических показателей.

Результаты проведенного антропометрического обследования новорожденных детей показали, что правильное питание играет основную роль не только для предотвращения патологической прибавки массы тела беременной, но и для полноценного развития плода. У женщин с избыточной гестационной прибавкой массы тела рождались дети с более высокими показателями длины, массы и индекса массы тела, чем у беременных с рекомендуемым уровнем гестационного увеличения массы тела. Недостаточный гестационный прирост массы тела приводит к более низким показателям физического развития новорожденных и относится к факторам риска внутриутробной задержки роста плода. Полученные нами данные согласуются с результатами опубликованными другими исследователями, хотя следует отметить, что они в основном касаются обследования новорожденных от матерей, которые уже до настоящей беременности имели избыток или дефицит массы тела [4-7, 10]. Кроме того, данные литературы свидетельствуют, что макросомия новорожденных детей, с одной стороны, приводит к увеличению риска родового травматизма, асфиксии, патологического течения периода ранней адаптации [1], а с другой стороны, развития ожирения и формирования метаболического синдрома в дальнейшие периоды жизни [2, 8]. В нашем исследовании у новорожденных от женщин с избыточной гестационной прибавкой массы тела выявлена была только тенденция к увеличению числа кефалогематом. Следует отметить, что данное патологическое состояние отмечалось только у новорожденных с массой тела при рождении более 4 000 г. Морфофункциональная незрелость при доношенной беременности, отмеченная у женщин с недостаточным гестационным увеличением массы тела, при воздействии других неблагоприятных факторов или при развитии соматической/инфекционной патологии ребенка может приводить к срыву компенсаторных механизмов и осложнять течение раннего неонатального периода [4].

Таким образом, гестационная прибавка массы тела в пределах рекомендуемых значений является важным фактором профилактики рождения детей с отклонениями физического развития и нарушениями ранней неонатальной адаптации.

## Выводы

1. Чрезмерная гестационная прибавка массы тела приводит к увеличению показателей длины и массы тела новорожденных, а также рождению детей с высоким уровнем физического развития и крупной массой тела. Недостаточный гестационный прирост массы тела приводит к более низким показателям физического развития новорожденных и относится к факторам риска задержки внутриутробного развития.
2. Чрезмерная гестационная прибавка массы тела увеличивает риск родовой травматизации новорожденных, а недостаточная – рождения детей с морфо-функциональной незрелостью.

## Литература

1. Гульченко О.В. Перинатальные и акушерские исходы при крупном плоде: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 125 с.
2. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т.11, №6. – С. 58-65.
3. Никифоровский Н.К., Покусаева В.Н., Отвагина Н.М. и др. Влияние углеводно-жирового обмена матери на внутриутробный рост плода и формирование патологических отклонений его массы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т.13, №2. – С. 77-81.
4. Масютина О.В., Нечаевская И.В. Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с избыточной массой тела и ожирением // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2009. – №4. – С. 11-13.
5. Резник В.А., Гайдуков С.Н., Еникеев Б.В. Беременность и ее исходы при дефиците массы тела // Вестник педиатрической академии. – 2007. – №8. – С. 84-86
6. Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Новаковская Н.А. Распространенность ожирения, патологической прибавки массы тела и метаболического синдрома у женщин Крайнего Севера при беременности // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С. 77-81.
7. Шералиева М.Г. Состояние фетоплацентарного комплекса и перина-тальные исходы в зависимости от прибавки массы тела при беременности: Дис. ...канд. мед. наук. – Душанбе, 2004. – 106 с.
8. Jedrychowski W., Maugeri U., Kaim I. et al. Impact of excessive gestational weight gain in non-smoking mothers on body fatness in infancy and early childhood. Prospective prebirth cohort study in Cracow // Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society. – 2011. – V.62, N1. – P. 55-64.
9. IOM (Institute of Medicine) and NRC (National Research Council). Gestation Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. – Washington, DC: The National Academies Press, 2009. – 854 p.
10. Siega-Riz A.M., Viswanathan M., Moos M.K. et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention // American journal of obstetrics and gynecology. – 2009. – V.201, N4. – P. 339.
11. <http://who.int/childgrowth/software/en/>

## Информация об авторах

*Шалкина Людмила Александровна* – аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: l.shalkina@yandex.ru

*Алимова Ирина Леонидовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iri-alimova@yandex.ru

*Покусаева Вита Николаевна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

*Кривенко Анна Сергеевна* – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kass7@yandex.ru

*Каландия Мака Резоевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: maka.kalandia@mail.ru

УДК 616.12-008.331.4-021.3-008

**ВЕГЕТАТИВНАЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ**© Сукало А.В.<sup>1</sup>, Сикорский А.В.<sup>2</sup>, Переверзев В.А.<sup>2</sup><sup>1</sup>Национальная академия наук, Республика Беларусь, 220072, г. Минск, проспект Независимости, 66<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83

*Резюме:* целью исследования явилось изучение роли вегетативной нервной системы и вазорегуляторов эндотелия в развитии первичной артериальной гипотензии у детей школьного возраста. По результатам кардиоинтервалографии у 113 детей с первичной артериальной гипотензией в исходном положении установлена высокая активность как симпатического (АМо=17,2%;  $p<0,001$ ), так и парасимпатического ( $X=0,54$  с;  $p<0,001$ ) отделов вегетативной нервной системы с формированием жестких корреляционных связей высших отделов регуляции с водителем сердечного ритма. Переход пациентов из горизонтального в вертикальное положение сопровождается ростом показателей АМо ( $p<0,001$ ), сохранением Мо, X, ВПР, ИН, ИВР и свидетельствует о неадекватной реакции вегетативной нервной системы у детей с ПАГ на активную клиноортостатическую пробу. Центральный контур у этой категории больных детей с одной стороны теряет взаимодействие с гуморальным, а с другой – снижает силу корреляционных связей с нервным каналом регуляции. Максимальное влияние на сердечный ритм оказывает парасимпатическое звено вегетативной нервной системы. На десятой минуте вертикального положения у пациентов основной группы отмечается падение АМо ( $p<0,001$ ) до показателей исходного положения, что свидетельствует об истощении адаптационно-компенсаторных возможностей симпатической нервной системы и может быть причиной возникновения синкопальных состояний у больных детей. Повторное горизонтальное положение сохраняет высокие величины амплитуды моды ( $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ) и вариационного размаха ( $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Выявленные нарушения variability сердечного ритма свидетельствуют о высокой активности парасимпатического звена ВНС у детей с первичной артериальной гипотензией во всех положениях клиноортостатической пробы. Повышение симпатического влияния ВНС у этой категории пациентов может рассматриваться как компенсаторное и недостаточное при длительном вертикальном положении. Высокая вагусная активность пациентов сопряжена с более интенсивным синтезом и накоплением в крови оксида азота, который приводит к вазодилатации сосудов и участвует в патогенезе первичной артериальной гипотензии у детей школьного возраста.

*Ключевые слова:* первичная артериальная гипотензия, вегетативная нервная система, кардиоинтервалография, клиноортостатическая проба, оксид азота, эндотелин

**VEGETATIVE AND ENDOTHELIAL FUNCTIONS IN CHILDREN WITH PRIMARY ARTERIAL HYPOTENSION**Sukalo A.V.<sup>1</sup>, Sikorski A.V.<sup>2</sup>, Pereverzev V.A.<sup>2</sup><sup>1</sup>The National Academy of Sciences, Republic of Belarus, 220072, Minsk, Independence Avenue, 66<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Avenue, 83

*Summary:* the aim of the study was to investigate the role of the autonomic nervous system and endothelial vasoregulators in the development of arterial hypotension in school-age children. The results of cardiointervalography of 113 children with primary arterial hypotension in the initial position prove high activity of the sympathetic (АМО=17.2%;  $p<0.001$ ) and parasympathetic ( $X=0.54$  s;  $p<0.001$ ) divisions of the autonomic nervous system with the formation of rigid correlations between higher regulation divisions and the cardiac pacemaker. The change of a patient's position from horizontal into vertical is accompanied by a rise in АМО rates ( $p<0.001$ ), preservation of Мо, X, VIR, TI, IVB and shows inadequate response of the autonomic nervous system in children with PAH to the active clinoothostatic test. The central contour in this category of pediatric patients, on the one hand, loses interaction with the humoral contour, and, on the other hand, reduces the strength of correlations with the neural regulation channel. The parasympathetic division of the autonomic nervous system produces the maximum effect on the heart rate. A decline of АМО ( $p<0.001$ ) to the indices of the initial position is registered on the tenth minute of the vertical position in the patients of the main group, which indicates the exhaustion of adaptational and compensatory possibilities of the sympathetic nervous system and may be a cause of syncope in sick children. Repeated horizontal position preserves high values of mode amplitude ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) and the variation range ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). The established disorders of heart rate variability indicate a high activity of the parasympathetic division of the vegetative nervous

system in children with primary arterial hypotension in all positions of the clinorhastatic test. Increased impact of the sympathetic VNS in this category of patients may be considered compensatory and insufficient in case of a prolonged vertical position. High vagal activity of patients is associated with more intensive synthesis and accumulation of nitric oxide in blood, which results in vasodilatation and is involved in the pathogenesis of primary arterial hypotension in school-age children.

*Key words:* primary hypotension, autonomic nervous system, cardiointervalography, clinorhastatic test, nitrogen oxide, endothelin

## Введение

В соответствии с современными представлениями регуляция артериального давления крови осуществляется быстро и долго действующими механизмами [1]. К долговременным регуляторам, нарушения которых лежат в основе многих заболеваний, относятся нервная, ренин-ангиотензин-альдостероновая системы и факторы эндотелия [5]. Главным регулятором интегративных реакций организма является вегетативная нервная система (ВНС), обеспечивающая взаимосвязь органов и систем, сохранность метаболических процессов и взаимодействие с окружающей средой [5]. В нормальных условиях существует сбалансированное взаимодействие ВНС и эндотелиальных факторов [9, 12]. Вегетативная нервная система через  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -рецепторы эндотелиальных клеток способна влиять на уровень факторов эндотелия. Симпатический отдел ВНС стимулирует высвобождение эндотелина-1 (ЭТ-1), а основной медиатор парасимпатического звена ВНС – ацетилхолин увеличивает синтез оксида азота (NO) и способствует вазодилатации [11, 10]. Базальное высвобождение NO ослабляет сосудосуживающий эффект симпатической части ВНС [13]. Вместе с тем, сама молекула NO признается многими авторами как основная в модуляции баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [9, 10]. В настоящее время изучено участие ВНС и эндотелиальных факторов в возникновении и развитии атеросклероза [2], ишемической болезни сердца [6, 13] и артериальной гипертензии [2, 6, 7]. В доступной литературе остаются малочисленными и противоречивыми данные об участии ВНС в формировании артериальной гипотензии и отсутствуют сведения об эндотелиальных факторах в патогенезе этого заболевания.

Целью исследования явилось изучение роли вегетативной нервной системы и вазорегуляторов эндотелия в развитии первичной артериальной гипотензии у детей школьного возраста.

## Методика

Нами проведено обследование 201 ребенка школьного возраста. В основную группу наблюдения вошли 113 детей с первичной артериальной гипотензией (ПАГ), а группу сравнения составили 88 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу. Регуляция сердечного ритма изучалась методом компьютерной кардиоинтервалографии (КИГ) в условиях клинорхастатической пробы (КООП) (в исходном положении, на 1-й, 5-й, 10-й мин. активного ортостаза и на первой, пятой минуте повторного горизонтального положения). Определялись  $M_0$  (с) – мода, наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала;  $AM_0$  (%) – амплитуда моды – число интервалов, соответствующих по значению  $M_0$ , выраженное в %;  $\Delta X$  (с) – вариационный размах, разность между величиной наибольшего и наименьшего КИ; ВПР – вегетативный показатель ритма; ИН – индекс напряжения регуляторных систем; ИВР – индекс вегетативного равновесия. В лаборатории биохимических методов исследования ЦНИЛ БГМУ иммуноферментным методом с использованием наборов DRG International, Inc (США) изучен уровень ЭТ-1, эндотелина-2 (ЭТ-2), NO, простагландин  $F_2$  ( $PPF_2$ ), брадикинин (БР) плазмы крови 20 детей с ПАГ и 22 здоровых ребенка.

Математическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica for Windows 10.0. Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, представлены в виде среднего и ошибки, а имевшие отличное от нормального распределения – в виде медианы и квартилей. Достоверность различий оценивали методом расчета критерия t Стьюдента и Манна-Уитни. Различия считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза больше 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ показателей КИГ уже в исходном положении позволил выявить некоторые особенности регуляции сердечного ритма у здоровых и больных детей (табл. 1). Автономный контур у пациентов с ПАГ испытывал повышенную активность как симпатического, так и парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Если у здоровых детей  $AM_0$  составила 13,1%, а вариационный размах – 0,3 с, то у больных – 17,2% ( $p < 0,001$ ) и 0,54 с ( $p < 0,001$ )

соответственно. Низкие показатели ИН и ИВР у больных основной группы свидетельствовали о преобладании парасимпатической нервной системы над симпатической.

Структура сердечного ритма больных и здоровых детей отличалась не только своей вариабельностью, но и корреляционными связями отдельных его показателей (табл. 1). У здоровых детей нами не установлены сильные взаимодействия между центральным контуром и нервным каналом регуляции ( $r=+0,34$ ) ( $p<0,1$ ), между ИН и Мо ( $r=-0,21$ ) ( $p<0,1$ ), между Мо и АМо ( $r=-0,15$ ) ( $p<0,1$ ), между Мо и ВПР ( $r=-0,2$ ) ( $p<0,1$ ), между АМо и X ( $r=-0,18$ ) ( $p<0,1$ ), между АМо и ВПР ( $r=+0,23$ ) ( $p<0,1$ ). У больных с первичной артериальной гипотензией возникали жесткие взаимовлияния центрального контура и нервного канала ( $r=+0,81$ ) ( $p<0,05$ ), нервного канала и автономного контура ( $r=+0,80$ ) ( $p<0,05$ ), АМо и X ( $r=-0,62$ ) ( $p<0,05$ ).

Таблица 1. Показатели кардиоинтервалограмм детей с первичной артериальной гипотензией в исходном положении

Показатели	ПАГ n=113	Контроль n=88
Мо, с	0,72±0,06	0,68±0,04
АМо, %	17,2±0,45***	13,1±0,32
X, с	0,54±0,03***	0,30±0,03
ВПР	2,6±0,31***	5,5±0,18
ИН	22,3±3,7***	37,4±2,8
ИВР	31,8±3,7**	46,7±4,1

Примечание: \* – достоверность различий  $p<0,05$ ; \*\* – достоверность различий  $p<0,01$ ; \*\*\* – достоверность  $p<0,001$

Таким образом, уже в исходном положении у детей с первичной артериальной гипотензией имеет место напряженность регуляции сердечного ритма. Синусовый узел испытывает высокую активность как симпатического, так и парасимпатического отдела ВНС. Устанавливаются жесткие взаимодействия высших отделов регуляции с водителем ритма сердца.

Переход здоровых детей из горизонтального в вертикальное положение сопровождался (рисунок) достоверным снижением показателей гуморального канала, вагусной активности и повышением тонуса симпатического отдела вегетатики. У детей с первичной артериальной гипотензией такая реакция на активный ортостаз отсутствовала. У этой категории больных отмечено только достоверное увеличение амплитуды моды. Что касается Мо, X, ВПР, ИН, ИВР, то они оставались прежними как в исходном состоянии, так и на первой минуте вертикального положения.

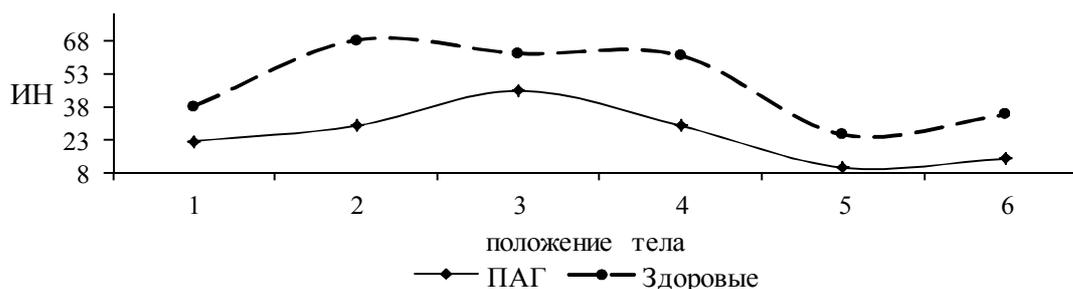


Рис. Динамика показателей индекса напряжения регуляторных систем (ИН) у детей с первичной артериальной гипотензией в условиях клиноортостатической пробы

Сравнивая показатели кардиоинтервалограмм пациентов основной группы на первой минуте активного ортостаза со здоровыми детьми, установлена повышенная активность гуморального, нервного каналов регуляции и заметное влияние на сердечный ритм парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Если у здоровых детей величина моды составила 0,55 с, амплитуда моды – 15,3%, вариационный размах – 0,2 с, то у больных с первичной артериальной гипотензией – 0,67 с ( $p<0,01$ ), 19,3% ( $p<0,001$ ) и 0,49 с ( $p<0,001$ ) соответственно. Достоверно сниженными оставались ВПР, ИН, ИВР.

Вертикальное положение детей изменяло не только величину вариационной пульсометрии, но и меняло корреляционные связи ее показателей. У здоровых детей вместо слабых ( $r=+0,23$ ) ( $p<0,1$ ) устанавливались сильные взаимодействия только между нервным каналом регуляции и

автономным контуром ( $r=+0,71$ ) ( $p<0,05$ ). Пациенты с первичной артериальной гипотензией, кроме названных ранее, имели сильные корреляции между нервным и гуморальным каналами ( $r=-0,68$ ;  $p<0,05$ ), между центральным контуром и гуморальным каналом регуляции ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ).

Приведенные данные дают основание считать, что парасимпатический отдел вегетативной нервной системы у детей с первичной артериальной гипотензией при переходе из горизонтального в вертикальное положение остается ригидным. Максимальная активность симпатического звена вегетатики не может обеспечить адекватную вегетативную реактивность. Центральный контур у этой категории больных детей с одной стороны теряет взаимодействие с гуморальным, а с другой – снижает силу корреляционных связей с нервным каналом регуляции. Максимальное влияние на сердечный ритм оказывает парасимпатическое звено вегетативной нервной системы.

Анализ динамики показателей кардиоритма на пятой-десятой минуте вертикального положения установил достоверное изменение АМо у детей обеих групп. Вместе с тем, если у здоровых детей амплитуда моды уменьшилась только на 1,3% ( $p<0,05$ ), то у больных с ПАГ – на 7,1% ( $p<0,001$ ). Снижение симпатической активности на десятой минуте активного ортостаза до показателей исходного положения у детей с ПАГ может свидетельствовать об истощении адаптационно-компенсаторных возможностей симпатической нервной системы в активном ортостазе. Что касается тонуса парасимпатической нервной системы, то ее динамика у больных не менялась и сохраняла свою высокую активность. Максимальное вагусное влияние на синусовый сердечный ритм подтверждалась и достоверным уменьшением ИВР у пациентов с ПАГ с 57,4 на 5-й мин. ортостаза до 35,7 на 10-й мин. вертикального положения ( $p<0,001$ ). У детей контрольной группы ИВР оставался прежним как в третьем, так и в четвертом положении КОП.

Таким образом, активный ортостаз у здоровых детей сопровождается стабильно низким тонусом парасимпатической нервной системы, умеренной активностью симпатического звена вегетатики и достаточной работой автономного и центрального контура. У больных с ПАГ имеет место дизрегуляция синусового ритма. Высокий тонус парасимпатического звена вегетатики сначала компенсируется высокой активностью симпатической нервной системы, затем наступает срыв ее компенсаторных возможностей и снижение до исходного уровня симпатических влияний на синусовый узел.

Переход детей из активного ортостаза в повторное горизонтальное положение приводил к достоверному повышению Мо, X и снижению АМо, ИН в обеих группах. Вместе с тем, у больных детей на первой и пятой минуте положения лежа оставались достоверно повышенными по сравнению со здоровыми амплитуда моды и вариационный размах. Изучение параметров вегетативного показателя равновесия и индекса напряжения у наблюдаемых нами детей позволило установить их неоднородность. Так, ВПР больных детей составил 1,85 против 4,81 здоровых ( $p<0,001$ ), а ИН – 14,3 против 33,7 ( $p<0,001$ ) соответственно. Все это свидетельствует о низкой активности автономного контура и слабой централизации сердечного ритма у детей с ПАГ в положении лежа.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой активности парасимпатического звена ВНС у детей с первичной артериальной гипотензией во всех положениях клиноортостатической пробы. Повышение симпатического влияния ВНС у этой категории пациентов может рассматриваться как компенсаторное и недостаточное при длительном вертикальном положении.

В последнее десятилетие некоторыми авторами [4, 7] установлена тесная связь между ВНС и эндотелиальными факторами. Высокая симпатическая активность стимулирует синтез эндотелина, а парасимпатическая – оксида азота. Нами изучен уровень наиболее значимых периферических вазорегуляторов эндотелия крови у пациентов с ПАГ и здоровых детей. Сравнительный анализ показателей факторов эндотелия (табл. 2) не выявил достоверной разницы в концентрации ЭТ-1, ЭТ-2, PPF<sub>2α</sub> и БР.

Таблица 2. Уровень вазоактивных веществ у детей с первичной артериальной гипотензией, Ме (25-75%)

Группы	ЭТ-1 нг/мл	ЭТ-2 нг/мл	NO мкмоль/л	PPF <sub>2α</sub> пг/мл	БР нг/мл
ПАГ, n=20	0,72 (0,65-0,80)	0,90 (0,81-1,26)	11,4 (6,4-22,5)	95,0 (59,5-110,0)	5,7 (3,8-8,4)
Здоровые, n=22	0,70 (0,60-0,74)	0,84 (0,76-0,96)	1,6 (0,9-3,8)	95,0 (54,0-125,0)	4,1 (1,6-6,2)
Достоверность различий	-	-	Z=4,6, p<0,001	-	-

Если у больных с ПАГ величина ЭТ-1 составила 0,72 нг/мл (0,65-0,80), ЭТ-2 – 0,90 нг/мл (0,81-1,26), ПРФ<sub>2α</sub> – 95,0 пг/мл (59,5-110,0), БР – 5,7 нг/мл (3,8-8,4), то у детей контрольной группы ЭТ-1 – 0,7 нг/мл (0,60-0,74) ( $p < 0,1$ ), ЭТ-2 – 0,84 нг/мл (0,76-0,96) ( $p < 0,1$ ), ПРФ<sub>2α</sub> – 95,0 пг/мл (54,0-125,0) ( $p < 0,1$ ), БР – 4,1 нг/мл (1,6-6,2) ( $p < 0,1$ ) соответственно. Нами установлено увеличение уровня оксида азота у детей с первичной артериальной гипотензией более чем в семь раз. Так, концентрация NO у пациентов основной группы составила 11,4 мкмоль/л (6,4-22,5) против 1,6 мкмоль/л (0,9-3,8) у здоровых детей ( $p < 0,001$ ). Обращало на себя внимание различное соотношение NO/Э1 в каждой группе наблюдаемых нами детей. Если у здоровых детей эта величина составила 2,28, то у детей с ПАГ – 15,8 соответственно. Такие высокие концентрации NO плазмы крови пациентов с ПАГ, по нашему мнению, могут не только приводить к вазодилатации сосудов и формировать первичную артериальную гипотензию, но вызывать нитративный стресс.

Высокие показатели оксида азота плазмы крови у детей с ПАГ связаны, на наш взгляд, с выраженной активностью парасимпатической нервной системы и стимулированием синтеза NO ацетилхолином. В свою очередь, избыток оксида азота вызывает дилатацию сосудов, отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, снижение сопротивления периферических сосудов, что в конечном итоге и формирует гемодинамическую составляющую [8] артериальной гипотензии у детей.

Таким образом, у детей с первичной артериальной гипотензией, наш на взгляд, может формироваться не классический, описанный многими авторами [4, 13], а новый вариант эндотелиальной дисфункции, при которой образование факторов вазодилатации (NO) преобладает над синтезом факторов вазоконстрикции (ЭТ-1, ЭТ-2, ПРФ<sub>2α</sub>).

## Выводы

1. Вегетативный гомеостаз у детей с первичной артериальной гипотензией по данным кардиоинтервалографии характеризуется высокой активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в каждом положении активной клиноортостатической пробы. Показатели вариационного размаха пациентов превышают величины здоровых и колеблются от 0,2 с ( $p < 0,001$ ) в третьем до 0,41 с ( $p < 0,001$ ) в шестом положении КООП. Проведение активной КООП усиливает вагусное влияние на синусовый узел сердца и увеличивает X, сек. кардиоинтервалограмм на 0,19 с ( $p < 0,001$ ).
2. Падение АМо кардиоинтервалограмм пациентов с 24,3% на 5-й мин. активного ортостаза до 18,2% к 10-й мин. вертикального положения ( $p < 0,001$ ) свидетельствует об истощении адаптационно-компенсаторных возможностей симпатической нервной системы и может быть причиной возникновения синкопальных состояний у больных детей.
3. Увеличенный более чем в семь раз уровень оксида азота крови ( $p < 0,001$ ), высокое соотношение NO/Э1 у детей с первичной артериальной гипотензией сочетается с нормальными показателями ЭТ-1, ЭТ-2, ПРФ<sub>2α</sub>, БР, что может приводить к сосудистой вазодилатации и формированию эндотелиальной дисфункции с преобладанием синтеза факторов вазодилатации (NO) над синтезом факторов вазоконстрикции (ЭТ-1, ЭТ-2, ПРФ<sub>2α</sub>).

## Литература

1. Гайтон К.А., Холл Э.Д. Медицинская физиология: учебник / пер. с англ. О. Г. Косицкой и др. – М.: Логосфера, 2008. – 1272 с.
2. Гомазков О.А. Вазоактивные пептиды и ростовые сосудистые факторы. Роль в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – №2. – С. 11-15.
3. Джанаева Э.Ф., Шеметова Г.Н., Ширшова С.А. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностики атеросклероза // Фундаментальные исследования. – 2012. – №4. – С. 264-269.
4. Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Волкова Т.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №1. – С. 99-104.
5. Пиковская Н.Б., Куликов В.Ю., Абрамцова А.В. Особенности регуляции артериального давления у юношей в зависимости от вегетативного статуса // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №2. – С. 31-39.
6. Попова А.А., Маянская С.Д., Маянская Н.Н., Березикова Е.Н., Хидирова Л.Д. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть 1) // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – №2. – С. 41-46.
7. Сайфутдинов Р.Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – №3. – С. 48-53.

8. Сикорский А.В. Гемодинамические расстройства у детей с первичной артериальной гипотензией // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – №2. – С. 71-78.
9. Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю., Мнускина М.М., Анкасова В.В., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных на ранних стадиях хронической болезни почек // Терапевтический архив. – 2011. – №6. – С. 13-18.
10. Chowdhary S., Marsh A.M., Coote J.H., Townend J.N. Nitric oxide and cardiac muscarinic control in humans // Hypertension. – 2004. – V.43, N5. – P. 1023-1028.
11. Dessy C., Moriotte S., Ghisdal P. et al. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization // Circulation. – 2004. – V.110, N8. – P. 948-954.
12. Harris K.F., Matthews K.A. Interactions Between Autonomic Nervous System Activity and Endothelial Function: a Model for the Development of Cardiovascular Disease // Psychosomatic Medicine. – 2004. – V.66, N2. – P. 153-164.
13. Joshi M.S., Fergusson T.B., Johnson F.K. et al. Receptor-mediated activation of nitric oxide synthesis by arginine in endothelial cells // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – V.104, N24. – P. 9982-9987.

### **Информация об авторах**

*Сукало Александр Васильевич* – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Республики Беларусь, заместитель Председателя Президиума НАН Республики Беларусь. E-mail: kafedra.pediatrics1@yandex.by

*Сикорский Анатолий Викторович* – кандидат медицинских наук, доцент, ректор Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: rektor@bsmu.by, Sikorski@bsmu.by

*Переверзев Владимир Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

УДК 616.37-002.1-008.6

## **СИНДРОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ КЛЕТОК ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

© Карман А.Д., Казушик В.Л.

*Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83*

*Резюме:* методом эдемометрии определены показатели микроциркуляции у 16 больных с тяжелыми формами острого панкреатита. Выявлены глубокие нарушения ее при этом заболевании. Они проявлялись существенным ростом максимального снижения давления (МСД), увеличением индекса гидратации (ИГ), индекса притока-оттока (ИПО) и демонстрировали существенные нарушения сосудистого компонента микроциркуляции (МСД, ИГ, ИПО). Это сопровождалось глубокими нарушениями клеточного компонента микроциркуляторной среды: снижением интегрального микроциркуляторного давления (ИМЦД) и тканевого давления (ТД). Изменения клеточного компонента микроциркуляции происходили со снижением коэффициентов ИМЦД и ТД. Эти показатели отразили микроциркуляторный код тяжелых форм острого панкреатита: гипергидратацию тканей, снижение интегрального микроциркуляторного и тканевого давления. Методом эдемометрии выявлен еще один синдром – функциональной блокады клеток микроциркуляторной среды. При введении в вену 1,0-1,5 литров растворов глюкозы и электролитов больным с тяжелой клинической формой острого холецистита клетки микроциркуляторной среды активно реагировали на инфузию, что сопровождалось снижением МСД, повышением ИМЦД и ТД. После введения в вену такого же количества растворов глюкозы и электролитов больным с тяжелыми формами острого панкреатита все исходные показатели микроциркуляции остались прежними. Такая инертность микроциркуляторной системы вызвана функциональной блокадой клеток этой среды при данном заболевании.

*Ключевые слова:* эдемометр, эдемометрия, МСД, ИГ, ИПО, ИМЦД, ТД, функциональная блокада клеток, гипергидратация тканей

## **FUNCTIONAL BLOCKADE OF CELLS SYNDROME IN ACUTE PANCREATITIS**

Karman A.D., Kazuschik V.L.

*Belarusian State Medical University, Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Av., 83*

*Summary:* parameters of microcirculation in 16 patients with severe forms of acute pancreatitis were defined by enemometry. In this disease severe injuries were revealed. They were manifested by a significant increase in the maximum pressure drop (MPD), increases in the hyperhydration index (IH) inflow-outflow index (IO) demonstrating significant violations of the vascular component of microcirculation (MPD, IH, IO).

This was accompanied by profound alterations of the cellular component of the microcirculatory environment: reduction of the integral microcirculation pressure (IMCP) and tissue pressure (TP). Changes in the cellular component of the microcirculation were accompanied by reduction of IMCD and TP coefficients. These findings reflected the microcirculatory code of severe acute pancreatitis: hyperhydration tissue, reducing the integral of the microcirculation and tissue pressure.

The method of edemometry identified another syndrome – functional blockage of the cells of the microcirculatory environment. When injected into the vein of 1.0-1.5 liters of glucose and electrolytes in patients with severe clinical forms of acute cholecystitis, the cells of the microcirculatory environment actively respond to the infusion, which was accompanied by a decrease in MPD, increasing IMCP and TP. After the introduction into the vein of the same amount of glucose and electrolytes in patients with severe forms of acute pancreatitis all the original parameters of microcirculation remained unchanged. Such inertness of the microcirculatory system is due to the functional blockade of cell of this environment in this disease.

*Key words:* edemometer, edemometry, MPD, IH, IO, IMCP, TP, functional blockade of cells, hyperhydration of tissues

## **Введение**

В настоящее время проводится интенсивное исследование микроциркуляторной среды. Определены морфологические особенности микроциркуляции и некоторые функциональные

параметры [4]. Определены цифровые показатели давления в артериолах, капиллярах, венах и в артериоло-венулярных анастомозах [3]. Однако до сих пор нет простого и не инвазивного метода оценки микроциркуляции у здоровых людей и больных с различными заболеваниями.

Существующие в настоящее время лазерная доплеровская флоуметрия [2], протонно-эмиссионный и ультразвуковой методы исследования микроциркуляции не дают полного представления об этом процессе. Они дорогостоящие, сложные и не всегда применимы в клинических условиях.

До сих пор остаются неизученными многие вопросы микроциркуляции [1]. В частности, отсутствуют методы оценки микроциркуляции в клинических условиях при различных заболеваниях. Клиницисты не имеют возможности оценить нарушения в микроциркуляторной среде, возникающие при различных заболеваниях, и применить правильную лечебную тактику на основании полученных данных. Нет пока способов определения степени гидратации тканей, притока и оттока «жидкости» в микроциркуляторной среде в норме и при различных заболеваниях.

Цель исследования – определить нарушения микроциркуляции при тяжелых формах острого панкреатита.

## Методика

На 1-й кафедре хирургических болезней УО «БГМУ» разработан и применен в клинических условиях метод эдемометрии [7], который позволяет оценить состояние микроциркуляции у больных и здоровых людей. С помощью эдемометрии определены следующие показатели микроциркуляции: максимальное снижение давления (МСД), индекс гидратации (ИГ = отношение МСД здоровых лиц к МСД больных, соответствующего возраста), интегральное микроциркуляторное давление (ИМЦД) и коэффициент интегрального микроциркуляторного давления (КИМЦД). После наложения турникета определено снижение давления и продолжительность его снижения после ИМЦД (СДпИМЦД и ПСДпИМЦД), уровень тканевого давления (ТД) и его коэффициент (КТД).

Методом эдемометрии нами определены показатели микроциркуляции у 16 пациентов с тяжелой формой острого панкреатита. В группу исследования вошло 12 мужчин и 4 женщины. Их средний возраст составил  $50,1 \pm 9,2$  года (от 32 до 78 лет). Масса тела колебалась от 70 до 120 кг и в среднем составила  $89 \pm 16,3$  кг. Систолическое артериальное давление было  $140 \pm 14$  мм рт.ст. (от 100 до 190 мм рт.ст.). Диастолическое давление колебалось в пределах от 60 до 123 мм рт.ст. и в среднем составило  $92,3 \pm 11,3$  мм рт.ст.

Диагноз тяжелой формы острого панкреатита устанавливали на основании анамнеза, клинических, лабораторных, инструментальных и рентгенологических данных с ультразвуковым и компьютерным томографическим исследованием.

У всех больных эдемометрию выполняли в 1-м межпальцевом промежутке кисти с применением компрессионной пробы и записью всех 12 показателей эдемометрограммы. Метод эдемометрии [6] основан на выдавливании «жидкости» из строго определенного объема тканей при исходном давлении в 100 мм рт.ст. Когда давление в сдавленных тканях уравнивалось со снижающимся давлением в системе измерения, его констатировали как интегральное микроциркуляторное давление. Далее, турникетом, наложенным на плечо исследуемой руки на две минуты, блокировали крово- и лимфоток. После снятия турникета микроциркуляторное давление падало и отражало его снижение и продолжительность снижения после интегрального микроциркуляторного давления (СДпИМЦД и ПСДпИМЦД). Заканчивалось исследование определением тканевого давления (ТД) и его коэффициента (КТД). Показатели манометра при эдемометрии (давление в мм рт.ст.) каждые 5 мин. отмечали в карте исследования, вследствие чего получалась эдемометрограмма (ЭММГр) для анализа данных. В эдемометрограмме нас интересовали, главным образом, изменения микроциркуляции, возникающие у пациентов с тяжелыми формами острого панкреатита, общая летальность при котором достигает 40-70% [5].

## Результаты исследования

На рис. 1 представлена эдемометрограмма пациента в возрасте 32-х лет с тяжелым течением острого панкреатита. На представленной ЭММГр видно увеличение максимального снижения давления (МСД – линия «АО» и «АБ»). Оно составило 38 мм рт.ст., при МСД у здоровых лиц данной возрастной группы –  $8,9 \pm 3,5$  мм рт.ст. Это указывает на выраженную гипергидратацию тканей организма, сопровождающуюся синдромом интегральной гипотензии – ИМЦД снизилось

до 62 мм рт.ст. (при норме – 86 мм рт.ст.). При тяжелом течении острого панкреатита имела место и тканевая гипотензия – тканевое давление снизилось до 59 мм рт.ст. (при нормальных показателях ТД в 31-50 лет –  $86 \pm 4,6$  мм рт.ст.). Имело место и увеличение индекса притока-оттока (ИПО) – отношение «ВЗ» к «ЗД», которое составило 0,7. Нормальный показатель ИПО у здоровых людей данной возрастной группы (31-50 лет) составляет  $0,5 \pm 0,13$ .

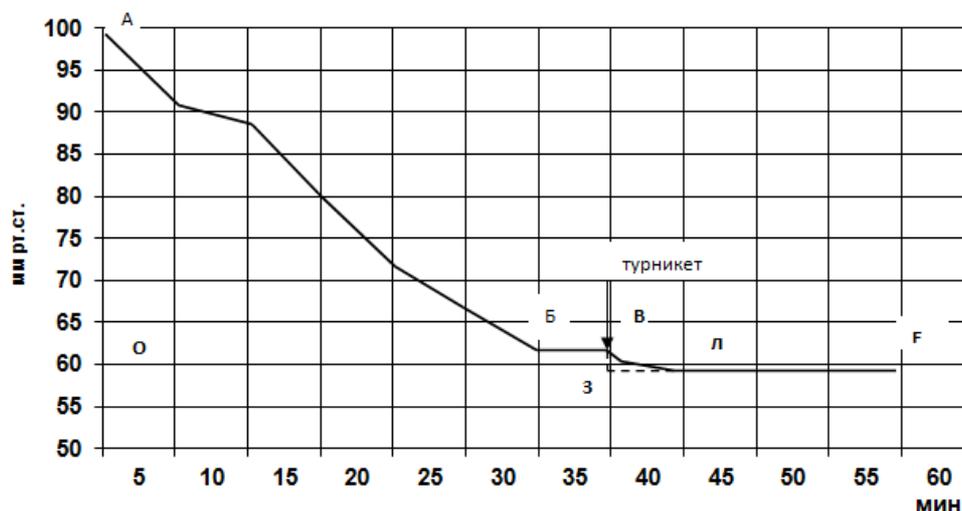


Рис. 1. Эдемометрограмма пациента (32 года) с тяжелым течением острого панкреатита

Среди больных тяжелым острым панкреатитом встречались крайне тяжелые формы острого панкреатита, при которых гидратация тканей увеличивалась в 3-4 раза, индекс притока-оттока – в 3 раза, а интегральное микроциркуляторное и тканевое давление падало, соответственно, до 70 и 50 мм рт.ст. Такие формы заболевания почти всегда заканчивались панкреонекрозом, забрюшинной флегмоной, полиорганной недостаточностью и летальным исходом [5]. В табл. 1 представлены показатели микроциркуляции у пациентов с различными формами панкреатита.

Таблица 1. Показатели микроциркуляции при легком и тяжелом течении острого панкреатита

№	Название показателя	Значения показателей ( $M \pm m$ )		
		Панкреатит легкое течение	Панкреатит тяжелое течение	В тканях кисти у здоровых людей
1	Блокада клеток	--	++	-
2	МСД	$8,6 \pm 4,2$	$15,4 \pm 4,1$	$7,3 \pm 2,1$
3	ИМЦД	$87,1 \pm 3,2$	$84,6 \pm 4,2$	$89,0 \pm 3,1$
4	ТД	$82,5 \pm 3,4$	$77,4 \pm 3,6$	$84,0 \pm 3,4$
5	ИПО	$0,5 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,2$

При тяжелых формах острого панкреатита отмечается увеличение максимального снижения давления (до  $15,4 \pm 4,1$ ), более чем в 2 раза по сравнению с МСД у здоровых лиц ( $7,3 \pm 2,1$ ). Снижается интегральное микроциркуляторное давление до  $84,6 \pm 4,2$  (синдром интегральной гипотензии) и уменьшается тканевое давление до  $77,4 \pm 3,6$ , что отражает тканевую гипотонию. У больных с тяжелым течением панкреатита увеличивается приток и снижается отток жидкости – возрастает индекс притока-оттока до 0,7 (у здоровых людей ИПО  $0,4 \pm 0,2$ ). Возникает гипергидратация тканей и органов, что подтверждается резким увеличением МСД. Перечисленные данные демонстрируют заметное увеличение количества воды в тканях. Так, или иначе, но остается несомненным увеличение гидратации (вдвое) тканей микроциркуляторной среды при более быстром прохождении большего количества притекающей к ним крови [8].

Существенно изменяется давление в микроциркуляторной среде. Это проявляется снижением ИМЦД с 89,0 до 84,6. Тканевое (клеточное) давление, как основной компонент ИМЦД, также снижается с 84,0 до 77,4 мм рт.ст. Создается впечатление, что снижение интегрального и тканевого давления способствует увеличению гидратации тканей. Срабатывает закономерность микроциркуляторной среды, означающая обратную зависимость МСД от давления в этой среде [8]. Полученные данные отражают выраженные изменения, происходящие в микроциркуляторной среде при тяжелых формах острого панкреатита. Это касается, главным образом, МСД, ИМЦД, ИПО и ТД, то есть, тех процессов, которые обеспечиваются клеточными элементами тканей.

Нами изучены показатели микроциркуляции после внутривенного вливания растворов электролитов и глюкозы пациентам с острым холециститом и с тяжелыми клиническими формами острого панкреатита. У больных с острым холециститом, после вливания в вену 1,0-1,5 литров физиологического раствора NaCl и глюкозы, клетки микроциркуляторной среды активно функционировали, что привело к положительным сдвигам в этой среде. У пациентов с тяжелым течением острого панкреатита МСД, ИМЦД и ИПО остались практически на исходном уровне (табл. 2).

Таблица 2. Изменение показателей микроциркуляции при остром холецистите и остром панкреатите после вливания в вену растворов электролитов и глюкозы

№ п/п	Название показателей	М		
		До вливания	После вливания	
			холецистит	панкреатит
1	МСД, мм рт.ст.	9,7	6,5	9,0
2	ИМЦД, мм рт.ст.	91,1	93,1	91,1
3	КИМЦД, ед.	1,1	0,8	1,0
4	ИПО, ед.	0,8	0,7	0,7
5	ТД, мм рт.ст.	79,4	83,8	80,5
6	КТД, ед.	0,8	0,9	0,9

У больных острым холециститом после вливания растворов электролитов и глюкозы заметно снизились МСД (9,7→6,5), КИМЦД (1,1→0,8), ИПО (0,8→0,7), повысились ИМЦД (91,1→93,1) и ТД (79,4→83,8).

У больных тяжелым острым панкреатитом МСД осталось прежним (9,7→9,0), ИМЦД не изменилось (91,1→91,1), мало изменилось ТД (79,4→80,5) и ИПО (0,8→0,7). Произошедшие изменения показывают активную реакцию микроциркуляторной среды при остром холецистите и отсутствие такой реакции со стороны микроциркуляции при остром панкреатите. Это касается, главным образом, МСД, ИМЦД и ТД, то есть, тех процессов, которые обеспечиваются клеточными элементами тканей первого межпальцевого промежутка кисти. Следовательно, клетки тканей при остром панкреатите не работают, они выключены из функции, вследствие патологического процесса в поджелудочной железе. Возникает синдром функциональной блокады клеточных элементов тканей, расположенных на расстоянии от основного очага поражения. Это характерно для тяжелых форм острого панкреатита и не наблюдается при легких клинических формах данного заболевания [8].

### Обсуждение результатов исследования

На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что в микроциркуляторной среде при тяжелом течении острого панкреатита развивается функциональная блокада клеток, отмечается рост максимального снижения давления и индекса гидратации, отражающих гипергидратацию тканей. При данном заболевании наблюдается снижение интегрального микроциркуляторного давления, развивается синдром интегральной гипотензии. Также происходит снижение тканевого давления (синдром тканевой гипотонии), отмечается увеличение индекса притока-оттока.

Все перечисленное составляет микроциркуляторный код тяжелых форм острого панкреатита. При сопоставлении микроциркуляторного кода тяжелых форм острого панкреатита с проводимым лечением по существующим в настоящее время «протоколам» определяется отсутствие необходимых лечебных мероприятий, направленных на нормализацию выявленных микроциркуляторных нарушений. Этим больным проводится инфузионная терапия в большом объеме на фоне высокой гидратации тканей. В составе медикаментозного лечения нет препаратов, направленных на повышение интегрального микроциркуляторного и тканевого давления, на устранение функциональной блокады клеток органов и тканей. Видимо поэтому летальность при тяжелых формах острого панкреатита остается в настоящее время высокой [5]. Все это требует разработки новых схем лечения тяжелых форм острого панкреатита, направленных на восстановление функций клеточных элементов, на устранение гипергидратации тканей, на повышение интегрального микроциркуляторного и тканевого давления вместе с предупреждением некроза клеточных элементов поджелудочной железы.

Основным в этом исследовании было выявление функциональной блокады клеточных элементов микроциркуляции при тяжелых клинических формах острого панкреатита. В доступной нам литературе не имеется подобных данных о функциональной блокаде клеток при тяжелых формах острого панкреатита и о микроциркуляторном коде данного заболевания. Поэтому дискуссия

возможна только в пределах, выявленных двух положений: функциональной блокады клеток и патогенеза этих форм заболевания с позиции микроциркуляции.

Функциональная блокада клеток микроциркуляторной среды вызвана, несомненно, тяжелой клинической формой острого панкреатита. Данное нарушение не выявлено при многих других заболеваниях органов брюшной полости. Этот синдром выявляется только при тяжелой форме острого панкреатита. Значение синдрома функциональной блокады клеток при данном заболевании исключительно важно для клиницистов. При наличии этого синдрома введение многих лекарственных препаратов является неэффективным, потому что клетки «не работают». Пока не устранен данный синдром лечение является неэффективным, поэтому летальность при тяжелых формах острого панкреатита остается высокой.

Микроциркуляторный код тяжелых форм острого панкреатита раскрывает патогенез этого заболевания и требует адекватного лечения. В настоящее время известны патогенетические механизмы развития острого панкреатита, на основании которого проводится его лечение. Нами выявлены микроциркуляторные нарушения, возникающие при остром панкреатите. Однако мы не располагаем эффективными методами лечения данных изменений. Возможно необходимо направить лечебные мероприятия на устранение функциональной блокады клеток, развивающейся при данном заболевании.

## Выводы

1. При тяжелом течении острого панкреатита возникают глубокие нарушения микроциркуляции, определяющие свой микроциркуляторный код: выключение функций клеток, развитие гипергидратации тканей, снижение интегрального микроциркуляторного давления, снижение тканевого (клеточного) давления, увеличение индекса притока-оттока.
2. При тяжелом течении острого панкреатита методом эдемометрии выявлен еще один важный патогенетический фактор – функциональная блокада клеток, выражающаяся в неспособности клеток микроциркуляторной среды реагировать на внешние воздействия.
3. Нарушения в микроциркуляторной среде, возникающие при тяжелых клинических формах острого панкреатита, можно использовать для трактовки патогенеза и обоснования лечения.
4. Функциональная блокада клеток микроциркуляторной среды и другие ее нарушения при остром панкреатите сопровождаются высокой летальностью и демонстрируют несоответствие лечения патогенезу заболевания, они требуют разработки адекватного лечения тяжелых форм заболевания.

## Литература

1. Иванов К.П. Успехи и спорные вопросы в изучении микроциркуляции // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова – 1995. – Т.81, №6. – С. 1-17.
2. Козлов В.И., Мач Э.С., Литвин Ф.Б., Терман О.А., Сидоров В.В. Метод лазерной доплеровской флуометрии // Пособие для врачей. – М. 2001. – 22 с.
3. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло // Медгиз, 1957. – 216 с.
4. Поленов С.А. Основы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2008. – Т.7. – С. 5-19.
5. Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Панкреонекрозы // М.: МИА. – 2008. – 264 с.
6. Шотт А.В., Василевич А.П., Протасевич А.И., Казущик В.Л. Совершенствование метода эдемометрии // «Здравоохранение». – 2010. – №7. – С. 62-65.
7. Шотт А.В., Василевич А.П., Казущик В.Л., Протасевич А.И. Устройство для определения степени гидратации периферических тканей организма человека и способ ее определения // Патент Респ. Беларусь на изобретение №14099. Опубликовано 28.02.2011 г.
8. Шотт А.В., Казущик В.Л., Карман А.Д., Василевич А.П. Микроциркуляция – жизненная среда и система организма (экспериментально-клиническое исследование) // Мн.: ИООО «Красико-Принт», 2016. – 184 с.

## Информация об авторах

*Карман Александр Дмитриевич* – кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: alex\_karman@tut.by

*Казущик Василий Леонович* – кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: kazvasili@gmail.com

УДК 616.334-007.271-053.1-073.432.1

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО ПИЛОРОСТЕНОЗА

© Лабузов Д.С.<sup>1</sup>, Савченков А.Л.<sup>2</sup>, Салопенкова А.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Смоленская областная клиническая больница, Россия, 214018, Смоленск, пр. Гагарина, 27

*Резюме:* гипертрофический пилоростеноз – часто встречающаяся хирургическая патология. Дополнительные методы диагностики его рентгенологическое исследование желудка с барием, фиброгастроскопия, ультразвуковое исследование. Целью исследования – показать возможности и преимущества метода ультразвуковой диагностики для выявления врожденного пилоростеноза у детей. В исследовании 37 детей с пилоростенозом. У 25 детей (основная группа) выполнена только сонография. Группа контроля – 28 детей без клинических проявлений синдрома рвоты. Определялись эхо-признаки пилоростеноза. В основной группе толщина мышечной стенки привратника составила  $5,2 \pm 1,2$  мм, протяженность пилорического отдела желудка  $20,4 \pm 1,7$  мм просвета  $1,3 \pm 0,2$  мм. Данные о наличии пилоростеноза подтвердились интраоперационно. В группе контроля толщина мышечной стенки привратника  $2,7 \pm 0,4$  мм, протяженность  $17,8 \pm 1,2$  мм и ширина просвета  $2,4 \pm 0,5$  мм. Ультразвуковое исследование, как первичный метода диагностики достаточен для постановки диагноза, он точен, быстр, к нему отсутствуют противопоказания, не несет лучевой нагрузки.

*Ключевые слова:* врожденный гипертрофический пилоростеноз, желудок, ультразвуковое исследование

## ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS OF HYPERTROPHIC PYLORIC STENOSIS

Labuzov D.S.<sup>1</sup> Savchenkov A.L.<sup>2</sup>, Salopenkova A.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Smolensk Regional Hospital, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin Av., 27

*Summary:* hypertrophic pyloric stenosis is a frequent surgical pathology. Additional diagnostic methods are X-ray examination of the stomach with barium, fibrogastroscopy, and ultrasound. The aim of the study was to show the possibilities and privilege of the method of ultrasound diagnostics for congenital pyloric stenosis in children. 37 children with pyloric stenosis were included in the study. In 25 children (main group) only sonography was performed. The control group was 28 children without clinical signs of vomiting syndrome. Echo signs of pyloric stenosis were revealed. In the main group the muscular wall thickness of the pylorus was  $5.2 \pm 1.2$  mm, the length of the pyloric stomach  $20.4 \pm 1.7$  mm, lumen  $1.3 \pm 0.2$  mm. Evidence of pyloric stenosis was confirmed intraoperatively. In the control group, the thickness of the muscle wall of the pylorus was  $2.7 \pm 0.4$  mm, the length -  $17.8 \pm 1.2$  mm and the width of the lumen  $2.4 \pm 0.5$  mm. Ultrasonography, as the primary method of diagnosis is sufficient for diagnosis, being an accurate and fast method. The method has no contraindications, and does not emit radiation.

*Key words:* infantile hypertrophic pyloric stenosis, stomach, ultrasound examination

## Введение

Гипертрофический пилоростеноз – наиболее часто встречающаяся хирургическая патология, которая является причиной желудочной непроходимости у детей первых месяцев жизни. Частота этого заболевания составляет 2-4 на 1000 живых новорожденных. [1, 4, 5] В основе развивающейся непроходимости пилорического отдела желудка лежит гипертрофия мышечного слоя привратника и сужение просвета последнего. Причинами данного заболевания являются множество факторов. Некоторые из них: генетическая детерминация [9], повышенная кислотность, приводящая к частым сокращениям пилорического сфинктера, и как следствие, его гипертрофия. Искусственное вскармливание в 1,36 раза увеличивает шанс на развитие пилоростеноза. Контакт матери ребенка с пестицидами значительно коррелирует с частотой пилоростеноза [12-14]. Диагностика пилоростеноза основывается на сроках появления синдрома рвоты, клинической картине и применении дополнительных методик в виде рентгенологического исследования желудка с барием, фиброгастроскопии, ультразвукового исследования [4, 5] Проблема ранней диагностики и своевременного хирургического лечения пилоростеноза остается актуальной [7]. Применение ультразвукового исследования призвано уменьшить количество диагностических рентгенограмм и фиброгастродуоденоскопий у новорожденных, являющихся

более инвазивными методами исследования. Информативность и безопасность метода диагностики являются важными при его клиническом использовании в педиатрии. Развитие ультразвуковых технологий и накопленный опыт их использования позволяют предложить сонографию в качестве первичного метода диагностики для постановки диагноза. Ультразвуковой метод предпочтителен, поскольку он безвреден для ребенка, не требует специальной подготовки, в отличие от рентгенографии, сопровождающейся лучевой нагрузкой, а также эндоскопии, проводимой на фоне анестезиологического пособия [2, 3, 6]. Имеется совокупность объективных диагностических признаков, получаемых при сканировании, позволяющих верифицировать диагноз [8]. Чувствительность и специфичность метода может достигать 100% [10, 11].

Цель данного исследования: показать возможности и преимущества метода ультразвуковой диагностики для выявления врожденного пилоростеноза у детей.

## Методика

В исследование вошли 37 детей (29 мальчиков, 8 девочек), которые были госпитализированы в детское хирургическое отделение ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» с 2011 по 2016 гг. с подозрением на врожденный пилоростеноз. Возраст пациентов был от 2 нед. до 2,5 мес. Давность заболевания варьировала от 3 дней до 4 нед. Детям проводились клиническое и лабораторное обследование. При клиническом обследовании детей с подозрением на гипертрофический пилоростеноз учитывали наличие признаков: рвота «фонтаном» и сроки ее появления, наличие видимой перистальтики желудка в виде «песочных часов», пальпаторное определение цилиндрической псевдоопухли в эпигастрии справа, признаки недостаточности питания. При учете лабораторных данных оценивали признаки анемии, гипопротеинемии, билирубинемии, электролитные нарушения. Из дополнительных методов для подтверждения диагноза применялась рентгенография желудка с барием у 12 детей (группа сравнения), у 5 из них дополнена фиброгастроскопией. Ультразвуковое исследование желудка проводилось в комплексе с вышеуказанными дополнительными методами у 9 детей группы сравнения, на этапе освоения методики. У 25 детей (основная группа) сонография явилась единственным дополнительным методом для подтверждения врожденного гипертрофического пилоростеноза. В группу контроля для оценки ультразвуковых критериев пилоростеноза вошли 28 новорожденных и грудных детей такого же возраста, находящихся в отделении без клинических проявлений синдрома рвоты. Исследования выполняли на мобильном ультразвуковом сканере среднего класса «МУ-Lab-300» линейным датчиком с диапазоном рабочей частоты 7,5-12 МГц. На этапе освоения методики в 2011-2012 гг. исследования проводились на сканере с меньшей разрешающей способностью (Сономед-400) линейным датчиком с рабочей частотой 7,5 МГц. При сканировании в продольном направлении определялись основные эхо-признаки для выявления пилоростеноза: толщина мышечной стенки привратника (более 4 мм), протяженность пилорического отдела (более 20 мм) и сужение его просвета [8]. Так же учитывались размер желудка, наличие усиленной перистальтики желудка, эвакуация содержимого из желудка в двенадцатиперстную кишку, наличие газов и жидкого содержимого в тонкой кишке. Оценивался койко/день на этапе диагностики у детей группы сравнения с проведением рентгенографии и эндоскопии и у основной группы где проводилась только ультразвуковая диагностика.

## Результаты исследования и их обсуждение

При анализе половой принадлежности пациентов выявлено преобладание мальчиков над девочками 4:1. Классические клинические проявления пилоростеноза в виде рвоты «фонтаном» проявились с 2-й по 4-ю нед. жизни у 30 (81,1%) детей. У 5 (8,1%) пациентов в этот период отмечено срыгивание. У 2 (5,4%) детей синдром рвоты отмечен раньше указанных выше сроков и был обусловлен перинатальной энцефалопатией, они получали лечение и пилоростеноз заподозрен только после 1,5 мес. жизни. Только 4 (10,8%) пациента поступили в первые дни от начала заболевания. Наличие видимой перистальтики желудка в виде «песочных часов» при обследовании выявлено у 29 (75,7%) пациентов. Гипертрофированный привратник, в виде плотно-эластичного цилиндра, пальпировался у 19 (51,4%) пациентов. При оценке массоростового показателя по отношению к возрасту недостаточность питания имела место у 31 (83,8%) пациента. При этом у детей с II и III степенью недостаточности питания отмечена явная желтуха, в биохимическом анализе крови наблюдалась гипербилирубинемия за счет прямой фракции, так же гипопротеинемия и диспротеинемия. Явления дегидратации у детей были выражены в различной степени. С целью предоперационной подготовки проводилась коррекция метаболических нарушений.

При анализе койко-дня на этапе диагностического процесса у 12 детей группы сравнения койко-день составил 2-3. Это связано с противопоказанием к проведению рентгенконтрастного исследования у детей с выраженными водно-электролитными нарушениями. Таким детям

необходима коррекция нарушений для подготовки к исследованию. Подготовка так же включает дифференциальную диагностику пилоростеноза с пилороспазмом, для чего проводится атропинизация. Накануне исследования ограничивается кормление, проводится инфузионная терапия с целью поддержания и восполнения водно-электролитного баланса. Исследование проводится натощак и/или с опорожнением желудка и постановкой желудочного зонда. Процесс длится до 2-3 ч. в связи с необходимостью выполнения отсроченных снимков, несет лучевую нагрузку. У 5 детей после рентгенологического исследования, ввиду низкой информативности, требовалось подтверждение диагноза с помощью фиброгастроскопии. Ее проведение требовало анестезиологического пособия у всех детей, у 1 ребенка проводилась повторно в связи затруднением визуализации из-за недостаточного опорожнения желудка большим количества желудочного содержимого в виде створоженного молока и бариевой взвеси. В той группе койко-день на этапе диагностики колебался от 2 до 4 дней.

Ультразвуковое исследование в большинстве случаев проводилось через 10-15 мин. после кормления грудью или молочной смесью, либо после введения 5% глюкозы через назогастральный зонд (у 2-х пациентов с выраженным снижением сосательного рефлекса). Объем вводимой жидкости через зонд не превышал 15-20 мл. Наличие жидкости в просвете желудка создает гипэхогенное окно и облегчает поиск привратника. Сканирование начиналось в поперечном направлении от антрального отдела к пилорическому с последующим продольным сканированием. При этом хорошим ориентиром можно считать воронкообразное сужение просвета, которое хорошо визуализируется гипэхогенным содержимым желудка. Положение пациента лежа на спине или по ходу исследования выбирается индивидуально. Применяя различные положения на спине, на боку, на руках матери вертикально больше шанс на более четкую визуализацию привратника, так как последний может быть прикрыт печенью или «подвернут» за выраженно увеличенный желудок. При беспокойстве ребенок прикладывался к груди, давалась бутылочка со смесью или соска на руках у матери. При необходимости, в случаях, когда привратник вывести и оценить не удавалось, исследование повторялось через 0,5-2 ч. У детей с врожденным пилоростенозом при начале сканирования характерным является визуализация выраженно расширенного желудка, порой достигающего до мочевого пузыря, с наличием в нем на фоне гипэхогенного содержимого гиперэхогенных включений – створоженного молока. Обращает на себя внимание слабая перистальтика и минимальное наполнение газом и химусом тонкого кишечника. При получении оптимального сонографического скана привратника в продольном сканировании, путем пролистывания кинопетли, проводили измерения.

Толщина мышечной стенки привратника в основной группе составила  $5,2 \pm 1,2$  мм, протяженность пилорического отдела желудка  $20,4 \pm 1,7$  мм и сужение его просвета  $1,3 \pm 0,2$  мм. В группе контроля у детей с нормальным состоянием привратника толщина мышечной стенки последнего составила  $2,7 \pm 0,4$  мм, протяженность  $17,8 \pm 1,2$  мм и ширина его просвета  $2,4 \pm 0,5$  мм (табл.).

Таблица. Параметры привратника, полученные при ультразвуковом исследовании, мм

Параметр	Основная группа (n=25)	Группа контроля (n=28)
Толщина мышечной стенки	$5,2 \pm 1,2$	$2,7 \pm 0,4$
Протяженность отдела	$20,4 \pm 1,7$	$17,2 \pm 1,2$
Ширина просвета	$1,3 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,5$

У пациентов с пилоростенозом при оценке состояния мышечного слоя может проследиваться поперечная исчерченность в виде чередования гипэхогенных и среднеэхогенных полосок или его общая гипэхогенность. Перистальтика четко определяется, усилена и идет от антрального отдела с полным угасанием в пилорической части, при этом эвакуации содержимого в двенадцатиперстную кишку не отмечается (рис.).

У детей группы контроля нижний край желудка определяется чаще выше пупка, выраженное газонаполнение и достаточное наполнение химусом тонкой кишки, что зачастую затрудняет ультразвуковое исследование. При наблюдении за перистальтикой желудка – она равномерна, с переходом на пилорический отдел, с размыканием последнего и эвакуацией содержимого в двенадцатиперстную кишку.

Можно согласиться с мнением авторов [8], что ни один инструментальный метод, кроме эхографии не дает одновременную оценку стольких компонентов. С учетом отсутствия противопоказаний к исследованию, быстроты от нескольких минут до максимальных 3 ч., при нескольких попытках до удачной локации пилоруса, необходим только 1 койко-день на диагностику.

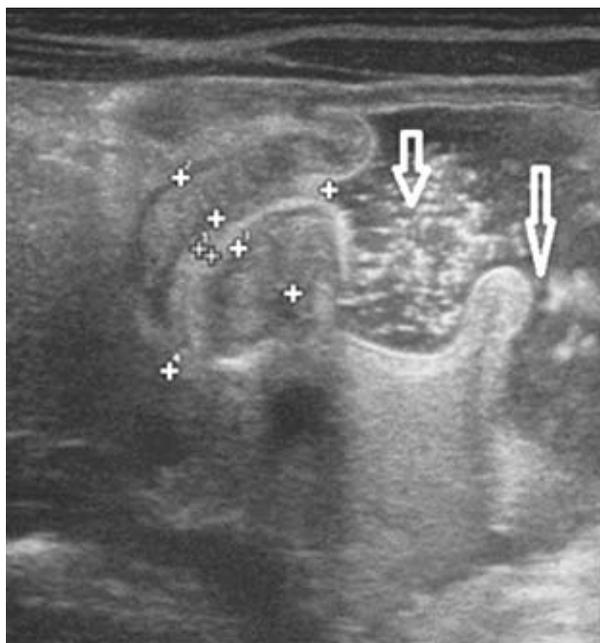


Рис. Эхограмма пилорического отдела желудка (продольное сканирование) ребенка 4-х нед. Толщина мышечной стенки до 5,5 мм, протяженность 19,7 мм, просвет 1,1 мм. Малая стрелка – в просвете на фоне гипозоногенного содержимого гиперэхогенные включения (створоженное молоко). Большая стрелка – усиленная волна перистальтики

После подтверждения диагноза врожденного пилоростеноза и предоперационной подготовки все 37 детей прооперированы, выполнена внеслизистая пилоромиотомия по Фредде-Веберу-Рамштедту трансректальным доступом. Данные, полученные при проведении дополнительных методик подтвердились интраоперационно. У 36 детей послеоперационный период протекал гладко. Осложнение в послеоперационном периоде отмечено у 1 пациента с длительностью заболевания 3,5 нед. сопутствующей недостаточностью питания II степени, аспирационной пневмонией и выраженными метаболическими нарушениями. Потребовалась релапаротомия, на которой обнаружен точечный дефект слизистой в месте предыдущей пилоромиотомии. Выполнено ушивание раны привратника и повторная пилоромиотомия. Пациенты выписаны домой под наблюдение участкового педиатра и детского хирурга или переведены на дальнейшие этапы выхаживания в соматические стационары.

## Заключение

Таким образом, развитие ультразвуковых технологий и накопленный в этом плане опыт позволяют предложить ультразвуковое исследование в качестве первичного метода диагностики, в ряде случаев заменяющего остальные методы и являющегося достаточным для постановки диагноза. [3]. К преимуществам метода можно отнести точность диагностики, быстроту исследования, отсутствие противопоказаний и лучевой нагрузки [2]. Для детей с синдромом рвоты, который появляется в типичном для пилоростеноза возрасте 2-4 нед. жизни, можно рекомендовать первичное ультразвуковое исследование для подтверждения диагноза.

## Литература

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. 1-е изд. (пер. с англ.) / Под ред. Т.К. Немиловой. – СПб: Хардфорд, 1996. – 384 с.
2. Васильев М.В., Выклюк М.В., Зубарева Е.А. и др. Лучевая диагностика в педиатрии: национальное руководство. / Под ред. А.Ю. Васильева, С.К. Тернового. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 368 с.
3. Дворяковский И.В., Сугак А.Б. Ультразвуковая диагностика при синдроме срыгивания и рвоты у новорожденных и детей грудного возраста // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – №1. – С. 84-92.
4. Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Детская хирургия: Национальное руководство / Под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1168 с.

5. Исаков Ю.Ф., Володин Н.Н., Гераськин А.В. Неонатальная хирургия / Под редакцией Ю.Ф.Исакова, Н.Н. Володина, А.В. Гераськина. – М.: Династия, 2011. – 680 с.
6. Мартыненко В.Н., Минаев С.В., Вереютин Ю.М. и др. Ультрасонография врожденного пилоростеноза // Детская хирургия. – 2003. – №2. – С. 18-21.
7. Пури П., Гольварт М. Атлас по детской оперативной хирургии. (пер. с англ.) / Под ред. Т.К. Немиловой. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 648 с.
8. Пыков М.И. Ватолин К.В. Детская ультразвуковая диагностика / Под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. – М.: Видар-М, 2001. – 680 с.
9. Everett K.V., Ataliotis P., Chioza B.A. et al. A novel missense mutation in the transcription factor FOXF1 cosegregating with infantile hypertrophic pyloric stenosis in the extended pedigree linked to IHPS5 on chromosome 16q24 // Pediatric Research. – 2016. – 1 p. <http://www.nature.com/pr/journal/vaop/naam/abs/pr2016244>
10. Khan A.A., Yousaf M.A., Ashraf M. // Journal of Ayub Medical College. – 2014. – V.26, N3. – P. 316-319.
11. Lima M. Pediatric Digestive Surgery. Ch.14. Pyloric stenosis. Reinberg O. (P. 211-225) / Springer, 2016. – 444 p.
12. Markel T.A., Proctor C., Ying J. et al. Environmental pesticides increase the risk of developing hypertrophic pyloric stenosis // Journal of Pediatric Surgery. – 2015. – V.50, N8. – P. 1283-1288.
13. Rogers I.M. The New insights on the pathogenesis of pyloric stenosis of infancy. A review with emphasis on the hyperacidity theory // Open Journal of Pediatrics. – 2015. – N2. – P. 97-105
14. Wayne C., Hung J.H., Chan E. et al. Formula-feeding and hypertrophic pyloric stenosis: is there an association? A case-control study // Journal of Pediatric Surgery. – 2016. – V.51, N5. – P. 779-782.

### **Информация об авторах**

*Лабузов Дмитрий Сергеевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: docyzzz@list.ru

*Савченков Александр Леонидович* – кандидат медицинских наук, заведующий отделением детской хирургии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: alsavchenkov@inbox.ru

*Салопенкова Анна Борисовна* – врач отделения детской хирургии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: salopenkova@gmail.com

УДК 618.11-006-055.25-089

**ПАРОВАРИАЛЬНАЯ КИСТА БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ**© Лабузов Д.С.<sup>1</sup>, Савченков А.Л.<sup>2</sup>, Салопенкова А.Б.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Смоленская областная клиническая больница, Россия, 214018, Смоленск, пр. Гагарина, 27

*Резюме:* параовариальная киста ретенционное образование, развивается из эмбрионального остатка вольфова канала. Размеры кисты от небольшого до гигантского. Специфических клинических проявлений у параовариальной кисты нет. Целью работы явилось описание собственного редкого наблюдения параовариальной кисты больших размеров у девочки 14 лет. Для уточнения диагноза выполнены: клиническое обследование, ультразвуковое исследование и мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Выявлено кистозное образование с четкими контурами, тонкими стенками, размером 240×194×80 мм, занимает более 2/3 объема брюшной полости. Выполнена лапаротомия, энуклеация кисты. Микроскопическое описание препарата: стенка кисты представлена соединительнотканными волокнами с включением склерозированных гладкомышечных пучков, выстилка – однослойный кубический эпителий с участками атрофии. На основании вышеперечисленных данных, речь идет о параовариальной кисте больших размеров.

*Ключевые слова:* параовариальная киста, девочки

**PAROVARIAN CYST OF LARGE SIZE**Labuzov D.S.<sup>1</sup> Savchenkov A.L.<sup>2</sup>, Salopenkova A.B.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28<sup>2</sup>Smolensk Regional Hospital, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin Av., 27

*Summary:* paraovarian cyst is a retention growth, developing from parovarium, embryonic remnant of the Wolffian duct. The size of the cyst varies from small to giant. Paraovarian cyst has no specific clinical manifestations. The aim of the study was to describe a rare observation of a large size paraovarian cyst in a 14-year-old girl. To clarify the diagnosis we performed ultrasound examination and multislice computer tomography of the abdominal cavity and retro peritoneal space. A cystic formation with clear contours, thin walls with the size of 240×194×80 mm, occupying more than 2/3 of the volume of the abdominal cavity was revealed. Laparotomy, with cyst resection was carried out. Microscopic research revealed the cyst wall represented by connective tissue fibers with smooth sclerosed fibers lined with single-layer cubic epithelium with areas of atrophy. The findings prove the diagnosis of a large paraovarian cyst.

*Key words:* parovarian cyst, girls

**Введение**

Проблема своевременной диагностики и лечения новообразований внутренних гениталий у девочек актуальна в связи с возможностью нарушений репродуктивной функции в будущем [1]. В структуре гинекологических заболеваний детского возраста опухоли и опухолевидные образования яичников, по разным данным, колеблется от 1 до 4,6% [6]. В детском и подростковом возрасте преимущественно диагностируются доброкачественные образования яичников. Лидирующее место среди них занимают опухолевидные новообразования яичников (50-60% случаев) [8]. Из опухолевидных образований яичников в детском и подростковом возрастах часто встречаются кистозные образования: фолликулярные кисты (83%), кисты желтого тела (15%), эндометриодные кисты (10%) и наиболее редко параовариальные (5-7%) [2, 5, 11]. Параовариальная киста является ретенционным образованием. Она развивается из надъяичникового придатка, так называемого паровариума, эмбрионального остатка вольфова канала. Паровариум расположен между листками широкой связки матки и не связан с яичником. Параовариальная киста представлена образованием округлой формы тугоэластической консистенции, на котором распластана маточная труба. Киста однокамерная, с прозрачным серозным содержимым. В процессе роста образование вызывает хроническую компрессию трубы, что приводит к ее ишемии, а позже – к атрофии. [3, 4]. Данные кисты могут встречаться в пубертатном возрасте. Размеры кист могут варьировать от небольших до гигантских, занимающих всю брюшную полость [5, 7, 9]. Специфических клинических проявлений у параовариальной кисты нет. Она может сопровождаться лишь периодическими болями внизу живота. [3].

Целью работы явилось описание собственного редкого наблюдения параовариальной кисты больших размеров у девочки 14 лет.

## Методика

Девочка 14-ти лет была направлена поликлиникой районной больницы в детское хирургическое отделение областной клинической больницы города Смоленска. На момент поступления жалоб не предъявляет, беспокоит увеличение живота. Из анамнеза: при прохождении диспансерного осмотра врачом ультразвуковой диагностики обнаружено кистозное образование брюшной полости больших размеров. Со слов девочки, ее беспокоили периодические боли в животе, усиливающиеся после физической нагрузки. Пациентка отмечала увеличение живота в последнее полугодие. Менструальный цикл с 12 лет, нерегулярный, альгодисменорея. Дизурических явлений не отмечала, стул регулярный. Данные физикального исследования: Рост – 167 см, вес – 72 кг, индекс массы тела – 25,8 кг/м<sup>2</sup>, избыток веса. Температура тела 36,7<sup>0</sup>. Кожные покровы телесного цвета, видимые слизистые розовые. Данные по дыхательной, сердечнососудистой и костно-суставной системе – в пределах возрастной нормы. Живот увеличен в объеме, ограничено участвует в акте дыхания. При пальпации определяется умеренно болезненное плотноэластическое округлое образование: сверху – на 5 см ниже мечевидного отростка, внизу – до лона, справа и слева – до края фланков, размерами 30 на 25 см. Перистальтика четко выслушивается по периферии образования в верхних отделах живота. Осмотрена гинекологом: вульва типичного строения, воспалительных явлений нет, Virgo, per rectum достигается плотное безболезненное образование больших размеров. В общем анализе крови умеренный лейкоцитоз (до 12,0×10<sup>12</sup>/л) без изменения формулы, в общем анализе мочи и биохимическом исследовании крови без патологических сдвигов. При ультразвуковом исследовании брюшной полости: от эпигастральной области до малого таза (размер фракционно 250×200×90 мм) лоцируется объемное анэхогенное образование с четкими ровными контурами, тонкостенной капсулой (до 1-2 мм), не связанное с печенью, поджелудочной железой и селезенкой. При ультразвуковом исследовании почки без структурных изменений. При исследовании трансабдоминально органов малого таза: образование анэхогенного характера, матка оттеснена кзади, локация яичников затруднена. При исследовании ректальным датчиком определяется правый неизмененный яичник, слева яичник четко не лоцируется. Произведено нативное мультиспиральное компьютерное томографическое исследование брюшной полости. Печень обычных размеров, структура не изменена, контуры четкие. Желчный пузырь обычных размеров. Селезенка и поджелудочная железа обычных размеров и структуры. Надпочечники и почки обычных размеров, структуры и положения. В передне-центральной области брюшной полости визуализируется кистозное образование с четкими контурами, тонкими стенками, размером 240×194×80 мм, занимает более 2/3 объема брюшной полости. Кишечник оттеснен вверх и кзади. Образование интимно прилежит к дну матки (рис. 1).

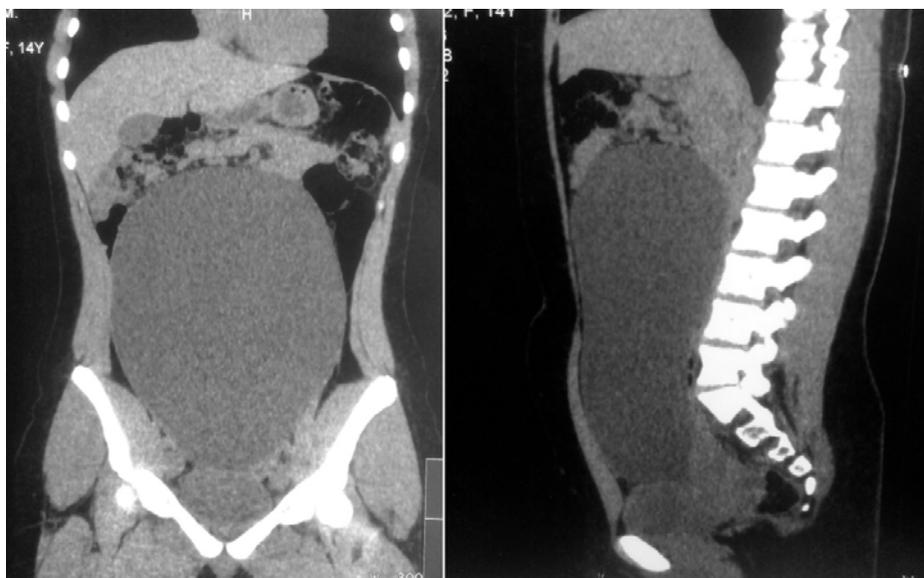


Рис. 1. Компьютерная томография. Фронтальный и сагиттальный срез

## Результаты исследования и их обсуждение

С учетом наличия кистозного образования брюшной полости больших размеров, предположительно исходящего из органов малого таза размеров показано оперативное лечение. Под общей анестезией выполнена нижнесрединная лапаротомия. По вскрытии брюшной полости – в рану прилежит кистозное образование с тонкими стенками, выраженной сосудистой сетью. До выведения в рану пунктировано – получена серозная прозрачная жидкость (взята на

цитологическое исследование и посев на микрофлору). После попыток выведения образования в рану образование пунктировано, аспирировано до 150 мл содержимого для уменьшения объема. Образование выведено в рану. Из образования аспирировано еще до 2 000 мл содержимого (рис. 2).



Рис. 2. Вид образования. Аспирация содержимого кисты

Кистозное образование в проекции левой маточной трубы, последняя не дифференцируется. Киста деформирует и затрагивает широкую связку матки. Левый яичник с участком кровоизлияния. Правый яичник и маточная труба без патологических изменений. Выполнена энуклеация кисты. Перитонизация, ушивание ложа кисты. Гемостаз. Брюшная полость ушита с оставлением трубчатого страховочного дренажа в малом тазу. Удаленный материал направлен на патогистологическое исследование. Микроскопическое описание препарата: стенка кисты представлена соединительнотканными волокнами с включением склерозированных гладкомышечных пучков, киста выстлана однослойным кубическим эпителием, участки атрофии. Заключение цитологического исследования – бесструктурные массы. Роста микрофлоры из содержимого кисты не получено. На основании вышеперечисленных данных, речь идет о параовариальной кисте больших размеров.

Послеоперационный период протекал гладко. Проводилась плановая анальгезия, периоперационная антибиотикопрофилактика. Страховочный дренаж удален на 3-и сут. Швы сняты на 10-11 сут. послеоперационного периода, заживление раны первичным натяжением, девочка выписана из отделения.

Вопрос о хирургической тактике в подобных клинических ситуациях остается спорным. С одной стороны, большую часть операций при кистах брюшной полости можно выполнить лапароскопически [1, 3]. Однако, на практике, у детей с гигантскими образованиями брюшной полости в качестве доступа зачастую выбирается лапаротомия [10].

## Заключение

В практике детского хирурга можно встретиться с редкими образованиями придатков матки в виде параовариальных кист, которые при небольших размерах обычно протекают бессимптомно. Мысль о возможной параовариальной кисте появляется при ультразвуковом исследовании органов малого таза, когда рядом с кистозным образованием визуализируется яичник. Дополнительные методы обследования не могут обеспечить точной постановки диагноза параовариальной кисты у девочек при образованиях больших размеров. Объем оперативного вмешательства уточняются все же интраоперационно. Следует стремиться к малоинвазивной технике и, по возможности, к органосохраняющей методике: вылушивания параовариальной кисты из межсвязочного пространства, сохранению маточной трубы и яичника. Для выяснения состояния репродуктивного потенциала девочек, с подобного рода образованиями, потребуется детальное обследование по достижении зрелого возраста.

## Литература

1. Адамян Л.В. Оперативная гинекология детей и подростков / Под ред. Л.В. Адамян, Е.А. Богданова. – М.: ЭликсКом, 2004. – 208 с.
2. Демидов В.Н., Гус А.И., Адамян Л.В. Кисты придатков матки и доброкачественные опухоли яичников. М, 1999. – 120 с.
3. Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Котлобовский В.Н. Эндоскопическая хирургия у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 440 с.
4. Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Детская хирургия: Национальное руководство. / Под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1168 с.
5. Кобозева Н.В. Гинекология детей и подростков / Под ред. Н.В. Кобозевой. М.: Медицина, 1998. – 186 с.
6. Кулаков В. И., Гинекология. Национальное руководство. / Под ред. Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
7. Кулаков В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / Триада X. – 2005. – 256 с.
8. Кутушева Г. Ф., Урманчеева А.Ф. Опухоли и опухолевидные образования половых органов у девочек. – СПб: Искусство России, 2001. – 142 с.
9. Damle L.F., Gomez-Lobo V. Giant paraovarian cysts in young adolescents: a report of three cases // Journal of Reproductive Medicine. – 2012. – V.57, N1-2. – P. 65-67.
10. Helmrath M.A., Shin C.E., Warner B.W. Ovarian cysts in the pediatric population // Seminars in Pediatric Surgery. – 1998. – V.7, N1. – 19-28
11. Muolokwu E., Sanchez J., Bercaw J.L. The incidence and surgical management of paratubal cysts in a pediatric and adolescent population // Journal of Pediatric Surgery. – 2011. – V.46, N11. – P. 2161-2163

## Информация об авторах

*Лабузов Дмитрий Сергеевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: docyzzz@list.ru

*Савченков Александр Леонидович* – кандидат медицинских наук, заведующий отделением детской хирургии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: alsavchenkov@inbox.ru

*Салопенкова Анна Борисовна* – врач отделения детской хирургии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: salopenkova@gmail.com

УДК 616.853-089

**СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПЕРЕДНИХ ТАЛАМИЧЕСКИХ ЯДЕР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ**© Ситников А.Р.<sup>1</sup>, Маслова Н.Н.<sup>2</sup>, Григорян Ю.А.<sup>1</sup>, Мишнякова Л.П.<sup>1</sup>, Григорян Г.Ю.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, 3<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* целью исследования явилось сопоставление результатов хронической стимуляции и стереотаксической двухсторонней радиочастотной деструкции передних ядер таламуса у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Выбор передних таламических ядер (АНТ) в качестве потенциальной цели в лечении фармакорезистентной эпилепсии был основан на данных, предполагающих его главенствующую роль в распространении судорожной активности. В статье описаны результаты двухсторонних деструкций и хронической стимуляции АНТ у 31 пациента с рефрактерной эпилепсией. 19 пациентам (I группа) была выполнена стереотаксическая радиочастотная деструкция АНТ и 12-глубинная стимуляция АНТ (II группа). Таргетинг осуществлялся с использованием стереотаксического атласа с коррекцией финальных координат согласно локализации видимых анатомических структур и данным микроэлектродного анализа. Обе группы были сравнимы по возрасту, полу, частоте приступов и длительности заболевания. Средние координаты АНТ (x, y, z) составили 2,9, 5 и 11 мм кпереди, латерально и вверх относительно середины межкомиссуральной линии. Средняя частота снижения приступов достигала 80,3% в I группе (при наличии 2 пациентов, не ответивших на стимуляцию) и 91,2% во II группе. В настоящее время приступы полностью отсутствуют у 3 пациентов из I группы и 4 пациентов из II группы. Частота осложнений была низкой в обеих группах. Стереотаксические деструкции и хроническая стимуляция АНТ одинаково эффективны для контроля приступов у пациентов с лобной и височной эпилепсией. Вторично-генерализованные приступы демонстрируют большую чувствительность к деструкции и стимуляции по сравнению с простыми парциальными приступами. Микроэлектродный анализ позволяет идентифицировать физиологические границы АНТ и улучшить результаты хирургического лечения.

*Ключевые слова:* эпилепсия, приступы, переднее таламическое ядро, стереотаксическая деструкция, глубинная стимуляция мозга, микроэлектродный анализ

**STEREOTACTIC LESION AND CHRONIC STIMULATION OF ANTERIOR THALAMIC NUCLEI FOR TREATMENT OF PHARMACORESISTANT EPILEPSY**Sitnikov A.R.<sup>1</sup>, Maslova N.N.<sup>2</sup>, Grigoryan Yu.A.<sup>1</sup>, Mishnyakova L.P.<sup>1</sup>, Grigoryan G.Yu.<sup>1</sup><sup>1</sup>Federal centre of treatment and rehabilitation of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Russia, 125367, Moscow, Ivankovskoe Av., 3<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summarv:* the aim of this studv was to compare the results of chronic stimulation and bilateral radiofrequency lesions of anterior thalamic nuclei in patients with pharmacoresistant epilepsy. The selection of the anterior nucleus of thalamus (ANT) as a potential target for treatment of pharmacoresistant epilepsy was based on data suggesting its crucial role in seizure propagation. This article describes the results of bilateral ANT lesions and chronic stimulation in 31 patients with refractory epilepsy. 19 patients underwent the stereotactic radiofrequency lesions of ANT (I group) and 12 have the ANT-DBS (II group). Targeting was based on stereotactic atlas information with correction of the final coordinates according to location of clearly visible structures and microelectrode recording. Both groups were quite similar in age, gender, seizures frequency and duration of disease. The median x, y, and z coordinates of ANT were found to be 2.9, 5, and 11 mm anterior, lateral, and superior to the midcommissural point, respectively. Mean seizures reduction reached 80.3% in I group with 2 non-responders and 91.2% in II group. 3 patients from I group and 4 patients from II group are seizure-free now. The morbidity rate was low in both groups. The stereotactic lesion and chronic stimulation of ANT both effective for seizure control in epilepsy originated from frontal and temporal lobes. Secondary generalized seizures more demonstrated more sensitivity to ANT lesions and stimulation comparatively to simple partial seizures. Microelectrode recording allows to identify the physiological borders of ANT and improves the surgical outcomes.

*Key words:* epilepsy, seizure, anterior thalamic nucleus, stereotactic lesion, deep brain stimulation, microelectrode recording

## Введение

Для стереотаксических вмешательств в лечении фармакорезистентной эпилепсии предложено несколько целей, включая медиальные отделы височных долей, хвостатое ядро, мозжечок, центропромежуточные ядра таламуса, субталамические ядра и передние таламические ядра, [5, 7, 11, 35, 37]. Подавляющее большинство публикаций сосредоточено на поиске оптимальной мишени для последующей нейромодуляции, тогда как деструктивным операциям уделяется значительно меньшее внимание и основные работы посвящены стереотаксической амигдалогиппокампэтомии и разрушению эпилептогенных очагов, выявленных при стереоэлектроэнцефалографии [8, 20, 21].

Передние таламические ядра (ANT) представляют наибольший интерес, так как являются центром проекционного взаимодействия различных корковых и подкорковых структур, вовлеченных в процесс генерации и распространения патологического эпилептического возбуждения [25, 33]. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что двухсторонняя деструкция и стимуляция ANT позволяют предотвратить генерализацию индуцированных судорог, при этом деструктивные вмешательства обладают большей эффективностью [10]. Проведенные исследования позволили разработать и внедрить стереотаксическую переднюю таламотомию для лечения фармакорезистентной эпилепсии у человека, результаты которой опубликованы нами ранее [1].

В статье представлены результаты сравнительной оценки хронической стимуляции и двухсторонней радиочастотной деструкции передних таламических ядер у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

Целью исследования явилось сопоставление результатов хронической стимуляции и стереотаксической двухсторонней радиочастотной деструкции передних ядер таламуса у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

## Методика

Оперирован 31 пациент с фармакорезистентной эпилепсией в возрасте от 16 до 48 лет, из них 12 пациентам (I группа) проведена имплантация электродов в передние таламические ядра с последующей высокочастотной стимуляцией и 19 пациентам (II группа) – двусторонняя стереотаксическая радиочастотная деструкция ANT.

Ввиду отсутствия четкой визуализации ANT при выполнении МРТ на аппаратах напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тесла, исследование с внутривенным контрастированием выполняли по протоколу, позволяющему визуализировать известные анатомические образования – субталамические ядра, красные ядра и черную субстанцию. Планирование стереотаксической цели (передние отделы ANT) осуществлялось накануне операции комбинированным методом с использованием стереотаксического атласа Schaltenbrand и Wahren. Поправка координат проводилась с учетом отклонения видимых анатомических мишеней (красное ядро, субталамическое ядро) от координат стереотаксического атласа.

Для проведения микроэлектродного анализа и последующих этапов хирургического вмешательства использовали посткоронарный доступ (около 3,0-3,5 см кзади от коронарного шва) с трансвентрикулярной траекторией погружения электродов. Микроэлектродный анализ выполнен 11 пациентам из I группы и 18 пациентам из II группы. В группе пациентов, которым имплантировали электроды для глубокой стимуляции в 11 случаях использовали 4-х контактные электроды Medtronic 3389 и в 1 случае систему для глубокой стимуляции Boston Scientific Vercise™ с 8-контактными электродами. Для радиочастотной деструкции использовали электрод диаметром 1,1 мм (диаметр изолированной части электрода 1,24 мм, длина активного кончика 3 мм). В раннем послеоперационном периоде всем пациентам выполнена контрольная МРТ головного мозга с оценкой расположения эффективных контрактов или очагов деструкции.

Результаты хирургического лечения оценивали по шкале Engel и ILAE, на основании дневника приступов и контрольной электроэнцефалографии.

## Результаты исследования

Обе группы пациентов были сравнимы по среднему возрасту, гендерному составу, длительности анамнеза заболевания и частоте приступов (табл. 1). У всех пациентов был доказан факт истинной резистентности к терапии противосудорожными препаратами. В структуре приступов пациентов I группы у 1 пациента была идиопатическая генерализованная форма эпилепсии, у 3 – очаговая, и у 8 – полиочаговая эпилепсия. Во второй группе у 1 пациента была очаговая (височная) эпилепсия

и у 18 – полиочаговая форма. Эпилептогенные очаги располагались по данным ЭЭГ-видеомониторинга в лобных и височных долях мозга.

Таблица 1. Клинические данные пациентов

Данные	Группа I (12 пациентов)	Группа II (19 пациентов)
Средний возраст, лет	28,9	31,5
Соотношение м/ж	1:0,41	1:0,36
Возраст первого приступа, лет	12,7	12,9
Длительность анамнеза заболевания, лет	18,7	19,4
Частота парциальных приступов в месяц (медиана)	9	0
Частота генерализованных приступов (медиана)	4	4
Монотерапия	2	4

Двое из I группы пациентов ранее были оперированы по поводу эпилепсии. Одному пациенту в анамнезе выполнена топэктомия с множественными субпиальными насечками в правой лобной доле по поводу фокальной корковой дисплазии, со снижением частоты приступов на 70% на протяжении 2 лет и последующим нарастанием их частоты и тяжести. Второму пациенту выполнена тотальная резекция ФКД в задних отделах левой височной доли с клинической и электроэнцефалографической ремиссией на протяжении 3 лет и последующим их возобновлением.

При анализе МРТ у 3 пациентов II группы были выявлены структурные изменения: у 1 пациента II – кистозно-глиозные изменения в левой лобной, височной и теменной долях посттравматического характера (ушиб головного мозга тяжелой степени в анамнезе), у 1 – трансмантальная фокальная корковая дисплазия правой теменной доли, расположенная в функционально-значимой зоне и у 1 – множественные ФКД в левой лобной, левой височной и левой островковой долях, не подлежавшие хирургической резекции ввиду высокого риска развития необратимых неврологических нарушений.

Расчетные комиссуральные координаты целей (передние таламические ядра) для имплантации стимулирующих электродов и стереотаксической деструкции АНТ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Комиссуральные координаты передних таламических ядер

	Передние (x)	Латеральные (y)	Вертикальные (z)
Среднее значение	3,34210526	4,86315789	11,0105263
Медиана	2,9	5	11
Стандартное отклонение	1,26109115	0,533552587	0,810962896
Минимум	1,6	3,7	9,6
Максимум	5,7	5,6	12,8

Набольшей вариабельностью отличались передне-задние координаты ввиду значительной полушарной асимметрии расположения отверстий Монро и венозного угла, образованного внутренней веной мозга, таламостриарной веной и передней септальной веной, позади которых расположено АНТ в области переднего бугорка таламуса.

Данные микроэлектродного анализа были получены от 56 треков, устойчивый сигнал от популяций нейронов АНТ отмечен по 48 трекам. Частота нерегулярных высокоамплитудных всплесков, регистрируемых во время прохождения микроэлектродом переднего ядра таламуса составляла от 15 до 29 разрядов/сек (рис. 1) и не зависела от интраоперационных моторных тестов. У 4 пациентов сигнал не был получен. По данным анализа средняя длина ядра составила 4,1 мм слева (от 4 до 5,2 мм) и 4,5 мм справа (от 3,1 до 4,7 мм).

По данным послеоперационной магнитно-резонансной томографии у 11 пациентов электроды располагались в пределах выбранной цели (рис. 2), и 1 пациента, у которого микроэлектродный анализ не проводился, один из электродов был смещен кзади от цели на 2 мм. В раннем послеоперационном периоде (2-3 сут. после операции) всем пациентам устанавливали монополярный режим катодной стимуляции (катод «-» в глубине ядра, анод «+» – генератор) с начальными параметрами 1,5 V, 110 Hz, 90 мксек, которые в последующем менялись в зависимости от данных контрольных осмотров и электроэнцефалографических исследований. На момент выписки средние параметры хронической стимуляции составляли 130 Hz, 90 мксек, 4 V.

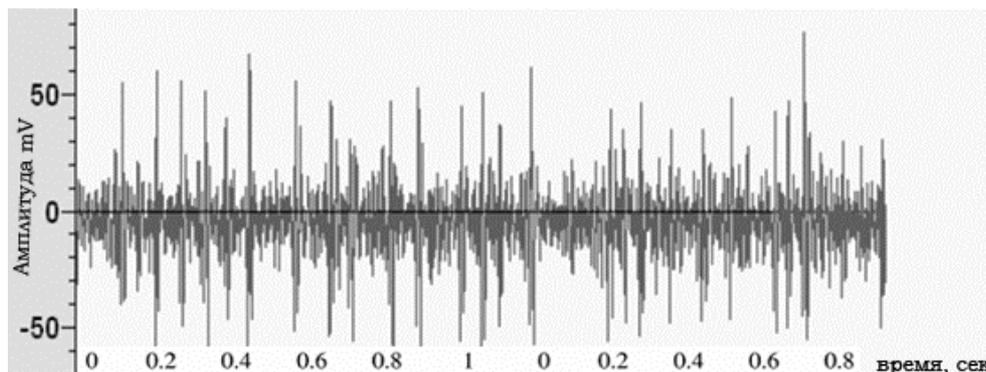


Рис. 1. Сигнал от переднего таламического ядра

У одного пациента при контрольной МРТ выявлена субкортикальная гематома правой лобной доли объемом до 3 см<sup>3</sup>, располагавшаяся в области трека макроэлектрода для стимуляции и не вызывавшая клинической симптоматики.

Всем пациентам после имплантации проведена коррекция противосудорожной терапии в соответствии с типом приступов и индивидуальной переносимостью, 6 пациентов переведены в режим монотерапии, 6 – на комбинацию из 2-х препаратов в средних терапевтических дозировках. Последующие периодические осмотры и запись ЭЭГ – видеомониторинга проводились через три месяца, с окончательной коррекцией параметров стимуляции через 6 мес. в зависимости от ее эффективности.

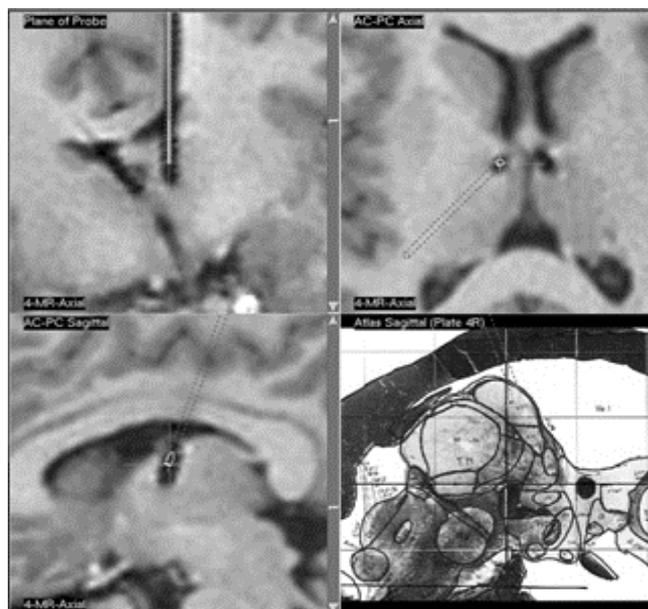


Рис. 2. Расположение стимулирующих электродов в ANT

Побочных эффектов от стимуляции не наблюдали, однако у двоих пациентов при стимуляции в монополярном режиме отмечались неприятные ощущения прохождения тока в области генератора импульсов (current leak), которые не изменялись при снижении напряжения до 1,5 V и исчезали после смены режима стимуляции на биполярный.

Катамнез пациентов составил от 5,2 лет до 7 мес. Средняя частота снижения приступов через год после начала стимуляции составила 80,3%, при этом у 3 пациентов приступы отсутствовали, у 4 пациентов отмечались редкие приступы (у 1 из этих пациентов только ночные приступы), которые по своей продолжительности и силе были значительно меньше по сравнению с дооперационным периодом и у 2 пациентов эффект стимуляции можно считать неудовлетворительным (табл. 3).

Таблица 3. Результаты стимуляции передних таламических ядер

№ п/п (пол)	Снижение частоты приступов (%)		Наличие побочных эффектов стимуляции		Шкала исходов Engel (12 мес.)	Шкала исходов ILAE (12 мес.)
	6 мес.	12 мес.	6 мес.	12 мес.		
1 (М)	47	21	-	-	IV A	5
2 (Ж)	82	88	-	-	I C	2
3 (Ж)	73	77	Current leak	-	I C	2
4 (Ж)	69	74	-	-	II B	3
5 (М)	79	100	-	-	I A	1
6 (М)	56	63	Current leak	-	II D	4
7 (М)	61	94	-	-	II A	3
8 (М)	97	100	-	-	I A	1
9 (М)	100	100	-	-	I A	1
10 (Ж)	64	86	-	-	II B	3
11 (М)	80	80	-	-	I C	2
12 (Ж)	75	нет катамнеза	-	нет катамнеза	нет катамнеза	нет катамнеза

У 1 пациента с односторонним смещением электрода от цели не удалось достигнуть значительного улучшения в динамике приступов, однако субъективно качество жизни пациента улучшилось в результате положительных изменений в когнитивной и психоэмоциональной сферах. 1 пациентка отказалась от продолжения стимуляции через 2 года после операции в связи с субъективной низкой оценкой эффективности стимуляции, в связи с чем система стимуляции была удалена. У одного пациента произошло инфицирование соединительных линий нейростимулятора, что привело к удалению генератора импульсов и соединительных линий с сохранением внутричерепных стимулирующих электродов.

У пациентов II группы послеоперационная магнитно-резонансная томографии подтвердила расположение зон деструкции в пределах ANТ с обеих сторон, средний диаметр зоны деструкции составил 4,1 мм (от 5,2 до 3,8 мм) (рис. 3А, 3Б). У 1 пациентки при выполнении контрольного исследования очаг деструкции был визуализирован только с одной стороны, что потребовало проведения повторного одностороннего вмешательства на следующий день.

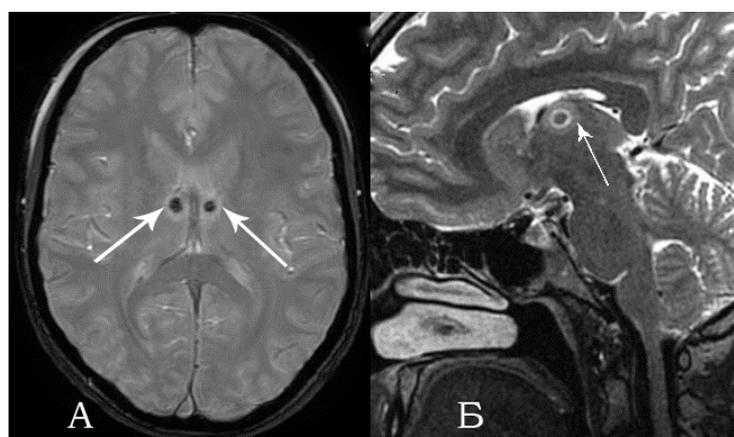


Рис. 3. МРТ пациентки в первые сутки после двухсторонней радиочастотной передней нуклеоталамотомии, аксиальная (А) и сагиттальная (Б) проекции. Очаги деструкции передних таламических ядер отмечены стрелками

В раннем послеоперационном периоде у 16 пациентов из 19 произошло значительное снижение числа приступов от 50 до 90% и изменение их характера и продолжительности. У 2 пациентов с ранее регистрировавшимся фотопароксизмальным ответом проявилась устойчивость к фототесту. В одном случае через 12 мес. после процедуры эпилепсия на ЭЭГ не регистрировалась. Результаты применения двухсторонней радиочастотной деструкции передних таламических ядер представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты двухсторонней радиочастотной деструкции АНТ

№ п/п	пол	Длительность катамнеза (мес.)	Снижение частоты приступов (%)		Шкала исходов Engel (12 мес.)	Шкала исходов ILAE (12 мес.)
			3 мес.	6 мес.		
1*	М	17	-	-	-	-
2	Ж	35	-	100	I A	1
3	М	33	80	100	I A	1
4*	М	33	-	-	-	-
5	М	31	95	100	I A	1
6*	Ж	11	-	-	-	-
7	Ж	30	95	95	I B	2
8*	М	10	-	-	-	-
9	М	28	70	80	II B	2
10	М	27	50	70	III A	3
11	Ж	24	100	100	I B	2
12*	Ж	5	0	-	-	-
13	Ж	24	100	100	I B	2
14	М	18	100	100	I A	1
15	М	16	80	80	I B	2
16	М	15	85	85	I B	2
17	М	11	90	-	-	-
18	М	2	-	-	-	-
19	Ж	1	-	-	-	-

Примечание: \* – пациенты, катамнез у которых недоступен в связи с неяской на контрольные обследования

Средняя частота снижения приступов среди пациентов с доступным катамнезом составила 91,2 %. В настоящее время эпилептические приступы полностью отсутствуют у 4 пациентов.

У одного пациента в результате проведенного вмешательства сформировалась субкортикальная гематома небольшого объема в области прецентральной извилины справа, сопровождавшаяся разлитием левостороннего гемипареза до 3 баллов, регрессировавшим в отдаленном послеоперационном периоде. У остальных пациентов II группы послеоперационный период протекал без осложнений. Побочных эффектов, а также значимых изменений психической и эмоционально-волевой сферы после проведения деструкции не наблюдали. Субъективных жалоб на нарушение памяти и внимания пациенты не предъявляли.

## Обсуждение результатов исследования

Стимуляция передних таламических ядер для лечения эпилепсии впервые была выполнена I. Cooper and A. Upton и несколько позднее N. Sussman [32, 34, 35]. Выбор передних таламических ядер в качестве потенциальной цели для стимуляции в основном был основан на данных, демонстрирующих ведущую роль АНТ в распространении патологической эпилептической активности, полученных группой M. Mirski в исследованиях на животных [22-24]. Основные публикации, посвященные эффективности стимуляции передних ядер таламуса в лечении эпилепсии приведены в табл. 5. В большинстве исследований авторами отмечено эффективное подавление частоты приступов при использовании высокочастотной стимуляции в циклическом режиме.

Первое сообщение об односторонней стереотаксической деструкции передних отделов таламуса у человека для купирования эпилептических приступов, принадлежит S. Mullan и соавт. (1967). Несмотря на использование стронциевой иглы, вызывавшей радиационный некроз тканей с непредсказуемой зоной поражения, недостатки стереотаксических расчетов, основанных на данных пневмоэнцефалографии и ангиографии, полного регресса судорог удалось достичь у 2 пациентов из 9. Значительное улучшение зарегистрировано в 4 случаях и у 1 пациента эффекта от проведенного вмешательства не было отмечено. У 6 из 9 пациентов развились осложнения, связанные с поражением внутренней капсулы и различных подкорковых структур, проявившиеся тяжелыми гемипарезами, афатическими и зрительными нарушениями и одним кровоизлиянием в подкорковых ядрах. Авторами констатировано, что в каждом случае в область повреждения были включены помимо передних таламических внутренняя капсула, латеральная группа ядер, поле Фореля, мамиллоталамический тракт, а в некоторых случаях и субталамические ядра. Таким образом, судить о точности выполненных деструкций и антиэпилептической эффективности

разрушения конкретных анатомических структур, описанных в данной работе, не представляется возможным.

Таблица 5. Эффективность передней таламической стимуляции в лечении фармакорезистентной эпилепсии

Автор	Количество пациентов	Снижение частоты приступов
A. Upton et al., 1987 <sup>35</sup>	6	4 из 6 пациентов – клиническое улучшение
M. Hodaie et al., 2002 <sup>11</sup>	5	54% (24-89%)
J. Kerrigan et al., 2004 <sup>13</sup>	5	48% (57-98%)
K. Lee et al., 2006 <sup>16</sup>	3	75,4% (50-90,6%)
S. Lim et al., 2007 <sup>19</sup>	4	49% (35-76%)
I. Osorio et al., 2007 <sup>29</sup>	4	75, 6% (53-92%)
D. Andrade et al., 2009 <sup>4</sup>	2	98% у одного пациента, 66% - у второго пациента
R. Fisher et al., 2010 (SANTE) <sup>9</sup>	110	56% средняя частота через 2 года и 68% через 5 лет <sup>31</sup>
K. Lee et al., 2012 <sup>17</sup>	15	70.51% (0-100%)
Y. Oh et al., 2012 <sup>28</sup>	9	57.9% (35,6-90,4%)
M. Piacentino et al., 2015 <sup>30</sup>	6	Более 50%
J. Van Gompel et al., 2015 <sup>36</sup>	2	Более 50%
A. Ситников и соавт., 2013 <sup>3</sup> , 2015 <sup>2</sup>	10	64% через 6 мес. и 86% через 12 мес., 3 пациента без приступов
K. Lehtimäki et al., 2016 <sup>18</sup>	15	10 из 15 пациентов (67%) достигли снижения частоты приступов более 50%
V. Krishna et al., 2016 <sup>15</sup>	15	50% и более снижение частоты приступов у 11 из 15 пациентов

Вопрос стереотаксического планирования мишени для манипуляций в области передних ядер таламуса крайне важен, так как эффективное снижение частоты приступов возможно только при двухсторонней стимуляции или деструкции [10, 19, 22].

В работах К. Lehtimäki и соавторов указывается на возможность четкого определения анатомических границ АНТ путем использования МР-последовательностей STIR и T1-MPRAGE, выполненных на аппаратах напряжённостью магнитного поля 1,5 и 3 Тесла [12, 18, 26]. Авторы считают, что наиболее важными анатомическими ориентирами при планировании выступают маммиллоталамический тракт, наружная и внутренняя медуллярные пластинки. L. Buentjen также указывает на возможность визуализации анатомических границ АНТ для осуществления прямого таргетинга [6]. Однако даже на представленных авторами сериях МРТ четкая прямая визуализация истинных границ ядра затруднительна и требует значительного навыка, если не воображения, что вполне объясняет случаи ошибочной установки электродов далеко за пределы передних таламических ядер.

Необходимо учитывать, что, как и в случае с другими стереотаксическими мишенями, например, субталамическим ядром или внутренним сегментом бледного шара, анатомические границы не всегда сопоставимы с данными нейрофизиологического исследования, что напрямую может отражаться на эффективности вмешательства.

Так V. Krishna с соавт. (2016) в своей работе показали, что методика микроэлектродного анализа может использоваться для определения характера сигнала от ядер, но не является необходимой, а сигнал не обладает специфичностью. Ряд авторов указывает на возможно более высокую точность расположения электродов в передних таламических ядрах при использовании микроэлектродного анализа и как следствие этого – улучшение результатов хирургического лечения [14, 26]. При этом оговаривается, что окончательная роль использования микроэлектродного анализа в передней таламической стимуляции будет уточняться, хотя вполне очевидно, что любые дополнительные данные, полученные во время проведения хирургического вмешательства позволяют улучшить его результат.

Полученные в работах К. Lehtimäki и соавт. (2016) данные о сопоставимости характеристик сигнала от АНТ и переднего вентрального ядра таламуса (3 спайка в 2 секунды для АНТ и 7 спайков в 2 секунды для VA) коррелируют с нашими данными и подтверждают теорию, что специфичным для АНТ является именно частота разрядов нейронов, а не характер сигнала. Однако необходимо учитывать, что может существовать отличие между данными, полученными при проведении микроэлектродного анализа у пациентов в наркозе, как в работе К. Lehtimäki, в отличие от пациентов, оперированных с использованием местной анестезии.

## Заключение

Таким образом, стереотаксическая радиочастотная передняя нуклеоталамотомия и высокочастотная стимуляция передних ядер таламуса обладают приблизительно одинаковой эффективностью в плане контроля судорог у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при локализации единичных и множественных источников патологической активности в лобных и височных долях мозга. Максимальная эффективность обоих методов отмечается в подавлении вторично-генерализованных приступов, при этом простые парциальные приступы обладают меньшей чувствительностью. Использование методики микроэлектродного анализа позволяет максимально точно определить нейрофизиологические границы передних таламических ядер и улучшить результаты хирургического лечения.

## Литература

1. Ситников А.Р., Григорян Ю.А., Мишнякова Л.П. Двусторонняя радиочастотная передняя таламотомия у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией // Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2016. – Т.80, №3. – С. 25-34
2. Ситников А.Р., Григорян Ю.А., Мишнякова Л.П. Стимуляция передних таламических ядер с интраоперационным микроэлектродным анализом в лечении фармакорезистентной эпилепсии // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2015. – Т. VII, №4. – С. 61-69.
3. Ситников А.Р., Григорян Ю.А., Мишнякова Л.П., Власова Р.М. Хроническая стимуляция передних ядер таламуса при фармакорезистентной эпилепсии // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2013. – Т.5, №1. – С. 27-33.
4. Andrade D.M., Hamani C., Lozano A.M., Wennberg R.A. Dravet syndrome and deep brain stimulation: seizure control after 10 years of treatment // *Epilepsia*. – 2009, V.51. – P. 1314-1316.
5. Benabid A.L., Koudsie A., Benazzouz A. et al. Deep brain stimulation of the corpus Luysi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy // *Journal of neurology*. – 2001. – V.248, Suppl.3. – P. 37-47.
6. Buentjen L., Kopitzki K., Schmitt F.C., et al. Direct targeting of the thalamic anteroventral nucleus for deep brain stimulation by T1-weighted magnetic resonance imaging at 3 T // *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. – 2014. – V.92, N1. – P. 25-30.
7. Cooper I.S., Upton A.R. Therapeutic implications of modulation of metabolism and functional activity of cerebral cortex by chronic stimulation of cerebellum and thalamus // *Biological Psychiatry*. – 1985. – V.20, N7. – P. 811-813.
8. Cossu M., Fuschillo D., Casaceli G. et al. Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: a retrospective study on 89 cases // *Journal of Neurosurgery*. – 2015. – V.123, N6. – P. 1358-1367.
9. Fisher R., Salanova V., Witt T., et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy // *Epilepsia*. – 2010. – V.51. – P. 899-908.
10. Hamani C., Ewerton F.I., Bonilha S.M., et al. Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus // *Neurosurgery*. – 2004. – V.54, N1. – P. 191-195, discussion 195-197.
11. Hodaie M., Wennberg R.A., Dostrovsky J.O., Lozano A.M. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy // *Epilepsia*. – 2002. – V.43, N6. – P. 603-608.
12. Jiltsova E., Möttönen T., Fahlström M., et al. Imaging of anterior nucleus of thalamus using 1.5T MRI for deep brain stimulation targeting in refractory epilepsy // *Neuromodulation*. – 2016, E-pub ahead of print. DOI: 10.1111/ner.12468.
13. Kerrigan J.F., Litt B., Fisher R.S. et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy // *Epilepsia*. – 2004, V.45. – P. 346-354.
14. Kim S.H., Son B.C., Lim S.-C. et al. EEG driving response during low-frequency stimulation of anterior thalamic nucleus: Is it a good predictor of the correct location of DBS electrode? // *Clinical Neurophysiology*. – 2014. – V.125, Iss.5. – P. 1065-1066.
15. Krishna V., Kon Kam King N., Sammartino F. et al. Anterior nucleus deep brain stimulation for refractory epilepsy insights into patterns of seizure control and efficacious target. *Neurosurgery*. – 2016. – V.78, N6. – P. 802-811.
16. Lee K.J., Jang K.S., Shon Y.M. Chronic deep brain stimulation of subthalamic and anterior thalamic nuclei for controlling refractory partial epilepsy // *Acta Neurochirurgica*. – 2006. – Suppl.99. – P. 87-91.
17. Lee K.J., Shon Y.M., Cho C.B. Long-term outcome of anterior thalamic nucleus stimulation for intractable epilepsy // *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. – 2012. – V.90. – P. 379-385.
18. Lehtimäki K., Möttönen T., Järventausta K. et al. Outcome based definition of the anterior thalamic deep brain stimulation target in refractory epilepsy. // *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. – 2016. – V.9, Iss.2. – P. 268-275.

19. Lim S.N., Lee S.T., Tsai Y.T., et al. Long-term anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy // *Chang Gung Medical Journal*. – 2008. – V.31. – P. 287-296.
20. Luo H., Zhao Q., Tian Z., et al. Bilateral stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for a patient with bilateral temporal lobe epilepsy // *Epilepsia*. – 2013. – V.54, N11. – P. 155-158.
21. Malikova H., Kramska L., Vojtech Z., et al. Relationship between remnant hippocampus and amygdala and memory outcomes after stereotactic surgery for mesial temporal lobe epilepsy // *Neuropsychiatric disease treatment*. – 2015. – V.11. – P. 2927-2933.
22. Mirski M.A., Ferrendelli J.A. Anterior thalamic mediation of generalized pentylenetetrazol seizures // *Brain Research*. – 1986. – V.399. – P. 212-223.
23. Mirski M.A., Ferrendelli J.A. Interruption of the mammillothalamic tract prevents seizures in guinea pigs // *Science*. – 1984. – V.226. – P. 72-74.
24. Mirski M.A., McKeon A.C., Ferrendelli J.A. Anterior thalamus and substantia nigra: two distinct structures mediating experimental generalized seizures// *Brain Research*. – 1986. – V.397. – P. 377-380.
25. Morgan V.L., Rogers B.P., Abou-Khalil B. Segmentation of the thalamus based on BOLD frequencies affected in temporal lobe epilepsy // *Epilepsia*. – 2015. – V.56, N11. – P. 1819-1827.
26. Möttönen T., Katisko J., Haapasalo J., et al. The correlation between intraoperative microelectrode recording and 3-Tesla MRI in patients undergoing ANT-DBS for refractory epilepsy // *Stereotactic and functional neurosurgery*. – 2016. – V.94. – P. 86-92.
27. Mullan S.S., Vailati G.G., Karasick J.J., Mailis M.M. Thalamic Lesions for the Control of Epilepsy: a study of nine cases // *Archives of neurology*. – 1967. – V.16, N3. – P. 277-285.
28. Oh Y.S., Kim H.J., Lee K.J., et al. Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients // *Seizure*. – 2012. – V.21. – P. 183-187.
29. Osorio I., Overman J., Giftakis J., Wilkinson S.B. High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy // *Epilepsia*. – 2007. – V.48. – P. 1561-1571.
30. Piacentino M., Durisotti C., Garofalo P.G. et al. Anterior thalamic nucleus deep brain stimulation (DBS) for drug-resistant complex partial seizures (CPS) with or without generalization: long-term evaluation and predictive outcome // *Acta Neurochirurgica*. – 2015. – V.157, N9. – P. 1525-1532.
31. Salanova V., Witt T., Worth R. et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy // *Neurology*. – 2015. – V.84, N10. – P.1017-1025.
32. Sussman N.M., Goldman H.W., Jackel R.A., et al. Anterior thalamus stimulation in medically intractable epilepsy, part II: preliminary clinical results // *Epilepsia*. – 1988. – V.29. – P.677.
33. Sweeney-Reed C.M., Lee H., Rampf S., et al. Thalamic interictal epileptiform discharges in deep brain stimulated epilepsy patients // *Journal of neurology*. – 2016. – V.263, N10. – P. 2120-2126.
34. Upton A.R., Amin I., Garnett S., Springman M. et al. Evoked metabolic responses in the limbic striate system produced by stimulation of anterior thalamic nucleus in man // *Pacing and clinical electrophysiology*. – 1987. – V.10. – P. 217-225.
35. Upton A.R., Cooper I.S., Springman M., Amin I. Suppression of seizures and psychosis of limbic system origin by chronic stimulation of anterior nucleus of the thalamus // *International journal of neurology*. – 1985-1986. – V. 19-20. – P. 223-230.
36. Van Gompel J.J., Klassen B.T., Worrell G.A. et al. Anterior nuclear deep brain stimulation guided by concordant hippocampal recording // *Neurosurgical focus*. – 2015. – V.38, N6. – E9.
37. Velasco F., Velasco M., Jimenez F. et al. Stimulation of the central median thalamic nucleus for epilepsy // *Stereotactic and functional neurosurgery*. – 2001. – V.77, N4. – P. 228-232.

### **Информация об авторах**

*Ситников Андрей Ростиславович* – кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург Федерального центра нейрохирургии боли, ультразвуковой и лазерной нейрохирургии на базе ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России. E-mail: neuro77@gmail.com

*Маслова Наталья Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

*Григорян Юрий Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Федерального центра нейрохирургии боли, ультразвуковой и лазерной нейрохирургии на базе ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России. E-mail: yuuuuug@gmail.com

*Мишнякова Лидия Петровна* – кандидат медицинских наук, врач – невролог Федерального центра нейрохирургии боли, ультразвуковой и лазерной нейрохирургии на базе ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России. E-mail: mishnyakova@gmail.com

*Григорян Георгий Юрьевич* – врач-нейрохирург Федерального центра нейрохирургии боли, ультразвуковой и лазерной нейрохирургии на базе ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России. E-mail: grrrrr01@gmail.com

УДК 616.514:577.1

**ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ CD-МАРКЕРОВ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХОЛОДОВОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ**© Мешкова Р.Я.<sup>1</sup>, Ковригина Н.В.<sup>1</sup>, Витчук А.В.<sup>1</sup>, Аксенова С.А.<sup>1</sup>, Максакова Т.С.<sup>3</sup>, Битюцкая В.В.<sup>2</sup>, Слабкая Е.В.<sup>1</sup>, Волкова Е.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Областной центр аллергологии и иммунологии, Россия, 214006, Смоленск, Фрунзе, 40<sup>3</sup>ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27

**Резюме:** впервые изучен характер экспрессии CD-маркеров лимфоцитов периферической крови пациентов с разными формами хронической крапивницы, а именно: холодовой крапивницей (ХК) в зависимости от степени чувствительности пациентов к холоду и хронической спонтанной крапивницей (ХСК). Независимо от формы крапивницы изменений в содержании общего количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), активированных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) у пациентов по сравнению с контрольной группой не выявлено. В то же время установлено достоверное снижение содержания Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза CD95<sup>+</sup> у больных ХК и ХСК. Внутри группы больных ХК выделяются пациенты со средней степенью чувствительности к холоду, поскольку в сравнении с группой высокочувствительных больных содержат достоверно большее количество В-лимфоцитов и ТНК-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>). В группе больных ХСК выявлено снижение содержания субпопуляций Т-регуляторных клеток (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>bright) и активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы HLA-DR (CD3<sup>+</sup>HLA-DR) по сравнению с контрольной группой. В целом, установлена схожесть количественных показателей основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов двух разных форм хронической крапивницы, что может свидетельствовать о едином иммунном механизме этих заболеваний.

**Ключевые слова:** холодовая крапивница, хроническая спонтанная крапивница, CD-маркеры лимфоцитов

**EXPRESSION OF CD-LYMPHOCYTE MARKERS IN PATIENTS WITH COLD URTICARIA AND CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA**Meshkova R.Y.,<sup>1</sup> Kovrigina N.V.,<sup>1</sup> Vitchuk A.V.,<sup>1</sup> Aksenova S.A.,<sup>1</sup> Maksakova T.S.,<sup>3</sup> Bityutskaya V.V.,<sup>2</sup> Slabkay E.V.,<sup>1</sup> Volkova E.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28<sup>2</sup>Smolensk Regional Department of Allergy and Clinical Immunology, Russia, 214006, Smolensk, Frunze St., 40<sup>3</sup>Smolensk Regional Clinic Hospital, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin Av., 27

**Summary:** the expression of CD-lymphocyte markers in patients with cold urticaria with depending on the varying degrees of sensitivity to cold and in patients with chronic spontaneous urticarial were studied for the first time. The study revealed that the contents of the total number of T lymphocytes (CD3<sup>+</sup>), T-helper (CD4<sup>+</sup>), cytotoxic T-lymphocytes (CD8<sup>+</sup>), B-lymphocytes (CD19<sup>+</sup>), NK cells (CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>), activated T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>) cells in the examined patients with all type of urticaria does not differ in comparison with the control group. A significant reduction of T-helper and cytotoxic T lymphocytes expressing CD95+ marker of apoptosis in patients with cold urticaria and chronic spontaneous urticarial was observed.

In the patients with an average degree of sensitivity to cold, an increase of B-lymphocytes and ТНК-lymphocytes (CD3<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>) was registered, compared to the patients with high sensitivity to cold. In the patients with chronic spontaneous urticaria, there was a decrease of the quantity of regulatory T cells (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> bright) and activated T lymphocytes expressing HLA-DR (CD3<sup>+</sup>HLA-DR). Thus, we identified similar quantitative indicators of basic lymphocyte subpopulations in the patients with two different forms of chronic urticaria. This may indicate a common immune mechanism of these diseases.

**Key words:** cold urticaria, chronic spontaneous urticaria, CD- lymphocyte markers

**Введение**

В настоящее время к хроническим крапивницам относят спонтанную форму заболевания и индуцируемые формы, в частности холодовую [8]. До настоящего времени механизмы всех форм хронических крапивниц во многом остаются неясными, за исключением выделения многочисленных медиаторов тучными клетками под воздействием физического фактора, либо спонтанно [1,2,3]. Участие различных субпопуляций Т-, В-, НК-лимфоцитов в механизмах

хронической спонтанной крапивницы (ХСК) и холодовой крапивницы (ХК) дискутируется [4,9]. Имеются единичные работы по изучению адаптивного иммунитета у больных ХК, в частности, показано снижение абсолютного количества CD3<sup>+</sup>T-лимфоцитов и регуляторных T-лимфоцитов [3]. У пациентов с ХК на фоне ВИЧ-инфекции выявлено достоверное снижение числа CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов. Однако эти данные трудно сопоставить лишь с воздействием холода [6,10].

Работ по изучению иммунных механизмов ХК в зависимости от индивидуальной чувствительности пациентов к холоду нами не обнаружено. В целом патогенетические, в том числе иммунные, механизмы крапивницы, остаются недостаточно ясными, что вызывает необходимость их дальнейшего изучения.

Цель исследования – провести сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных ХСК, а также больных ХК в зависимости от индивидуальной чувствительности к холоду.

## Методика

Методом сплошной выборки в исследование было включено 92 больных крапивницей, из них 39 пациентов с ХК (33 женщины, 6 мужчин); 53 пациента с ХСК (40 женщин, 13 мужчин); в качестве контроля 10 здоровых доноров. Диагноз ХК устанавливали в соответствии с международным консенсусом [7]. Степень температурной чувствительности (СТЧ) к холоду определяли на аппарате Temp Test® 3,0 Prototyp, Emosystems, GmbH, 12-канальный датчик которого позволяет оценить реакцию кожи на температуру от +4° до +42°С [5,7]. Было проведено изучение температурной чувствительности больных ХК в диапазоне от +4°С до +26°С с интервалом +2°С. Оценка СТЧ – это максимальная температура, вызывающая появление волдыря на коже [4, 7].

В зависимости от уровня СТЧ все пациенты с ХК были разделены нами на 3 группы: 1-я группа с низкой СТЧ в диапазоне от +4°С до +6°С (11 больных, все – женщины), средний возраст равен 43,1±3,42 лет; 2-я группа со средней СТЧ в диапазоне от +8°С до +14°С (13 больных, из них 11 женщин и 2 мужчин), средний возраст составил 24±2,68 года; 3-я группа с высокой СТЧ в диапазоне от +16°С до +26°С (15 больных, из них 11 женщин и 4 мужчин), средний возраст составил 39,5±3,54 лет. Диагноз ХСК устанавливали в соответствии с международными рекомендациями (Mauger M et.al., 2013). Средний возраст пациентов с ХСК составил 41,3±2,7 года.

Изучение экспрессии CD маркеров лимфоцитов периферической крови осуществляли на проточном цитофлуориметре FC 500 с использованием моноклональных антител фирмы Beckman Coulter. Количественную оценку субпопуляций лимфоцитов проводили в относительных и абсолютных показателях.

При статистической обработке результатов использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного нами исследования показано, что больные с ХК – это неоднородная группа как по клинической чувствительности к холоду, так и по иммунологическим параметрам, отражающим количественные и функциональные характеристики T, B, NK, TNK лимфоцитов. Важно отметить, что резких колебаний количества основных субпопуляций лимфоцитов у больных с изучаемыми видами крапивницы не выявлено. В тоже время установлены изменения функционального состояния ряда клеток как при ХК, так и при ХСК. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Как видно из данных, у пациентов с ХК, достоверной разницы в содержании общего количества T-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), T-хелперов (CD4<sup>+</sup>) по сравнению с контрольной группой, а также между группами больных, имеющих разную СТЧ, не выявлено. Содержание T-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) у всех групп больных ХК также достоверно не отличалось от показателей в контроле. Однако, в группе больных со средней СТЧ к холоду относительное содержание T-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) было достоверно ниже, чем у больных с высокой СТЧ к холоду. Содержание T-лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации CD25<sup>+</sup> у больных ХК с разной СТЧ к холоду, достоверно не отличается от контрольной группы. В то же время, имеется тенденция к снижению относительного содержания регуляторных T-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>) у пациентов ХК, независимо от СТЧ к холоду. При анализе абсолютного количества указанных клеток у пациентов со средней СТЧ к холоду, подобная тенденция не прослеживается. Независимо от СТЧ к холоду изменений количества активированных T-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>dim</sup>) у больных ХК по сравнению с контролем не выявлено. Эти данные отличаются от результатов ранее проведенного исследования, где было продемонстрировано низкое количество регуляторных T-лимфоцитов у больных ХК [2].

Таблица 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных холодовой крапивницы (ХК) и хронической спонтанной крапивницы (ХСК),  $M \pm m$ 

CD-маркеры	ХСК (n=53)	ХК			Контроль n=10
		Низкая СТЧ (n=11)	Средняя СТЧ (n=13)	Высокая СТЧ (n=15)	
CD 3 <sup>+</sup> , %	74,9±1,1	76,5±1,8	73,8±2,2	75,9±2,4	74,1±1,1
CD3 <sup>+</sup> , абс.ч.	1678,2±93,8	1609,0±156,1	2002,2±156,1	1528,5±759	1505,8±100,7
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	47,6±1,0	47,5±1,6	47,6±1,9	44,4±2,1	46,8±2,1
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , абс.ч	1083,8±71,6	1017,7±96,8	1279,4±103,0	884,3±44,6	937,6±56,0
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	24,3±1,1	27±2,5	22,2±1,1 <sup>3</sup>	28,6±1,6	24,8±1,4
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , абс.ч	535,2±34,8	551,6±51,8	618,5±56,8	580,4±40,9	514,3±41,5
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> bright, %	2,9±0,2 <sup>1</sup>	3,4±0,4	3,9±0,31	3,8±0,3	4,7±0,3
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> bright, абс.ч	65,1±3,8 <sup>1</sup>	80,7±9,6	112,6±10,5	77,5±5,8	103±11,6
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> dim, %	5,5±0,3	7,1±0,6	6,0±0,4	6,8±0,6	6,1±0,6
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> dim, абс.ч	120,0±8,9	152,8±20,3	168,7±15,5	137,9±10,9	127,7±11,3
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , %	8,8±0,3	10,4±0,8	10,2±0,6	10,9±0,7	10,3±0,6
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , абс.ч	192,5±11,7	234,1±24,9	282,7±25,1	212,3± 18,8	214,8±19,2
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR, %	2,4±0,2 <sup>1</sup>	3,3±0,74	3,2±0,9	3,9±0,6	3,9±0,6
CD4 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> , %	1,8±0,1 <sup>1</sup>	1,71±0,1 <sup>1</sup>	1,59±0,1 <sup>1</sup>	1,56±0,1 <sup>1</sup>	2,3±0,1
CD4 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> , абс.ч	38,2±2,0	39,5±4,9	41,5±2,7	31±1,5 <sup>1</sup>	46,4±4,9
CD8 <sup>+</sup> CD 95 <sup>+</sup> , %	0,8±0,1 <sup>1</sup>	0,81±0,1 <sup>1</sup>	0,78±0,1 <sup>1</sup>	0,85±0,1 <sup>1</sup>	1,2±0,4
CD8 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> , абс.ч	18,3±1,1 <sup>1</sup>	18,5±2,4	20,7±1,8	17,1±1,1 <sup>1</sup>	24,2±3,3
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	2,2±0,1	1,9±0,23	2,2±0,1 <sup>3</sup>	1,6±0,1	2,0±0,1
CD19 <sup>+</sup> , %	11,8±0,7	12,1±1,9	13±1,4 <sup>3</sup>	10,6±1,3	12,3±1,4
CD19 <sup>+</sup> , абс.ч	280,9±23,6	292,1±54,7	380,9±55,3 <sup>3</sup>	208,7±17,3	235,8±20,7
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	13,0±1,0	10,9±2,0 <sup>1</sup>	12,3±1,5	12,7±2,1	14,4±1,3
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , абс.ч	280,9±23,6	210,9±25,5 <sup>1,2</sup>	320,9±34,6	252,4±35,2	300,5±33,1
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> %	6,0±0,6	6,4±1,1	3,9±0,92 <sup>3</sup>	7,5±1,2	8,0±1,1

Примечание. <sup>1</sup> –  $p \leq 0,01-0,05$  степень достоверности различий при сравнении всех групп пациентов с ХК и ХСК с контролем; <sup>2</sup> –  $p \leq 0,01$  степень достоверности различий между 1 и 2 группами пациентов с ХК; <sup>3</sup> –  $p \leq 0,01-0,05$  степень достоверности различий между 2 и 3 группами пациентов с ХК

Количество Т-хелперов, экспрессирующих маркер CD95<sup>+</sup> достоверно снижено у больных ХК по сравнению с контролем независимо от СТЧ к холоду. Подобные результаты получены и при изучении содержания Т-цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD95<sup>+</sup> (CD8<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>). В то же время внутри группы больных ХК достоверной разницы в содержании указанных выше субпопуляций Т-лимфоцитов в зависимости от разной температуры чувствительности не выявлено. Содержание В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) у больных ХК, независимо от СТЧ к холоду, достоверно не отличается от группы контроля. Внутри группы больных ХК выявлено, что у пациентов со средней СТЧ к холоду содержание В-лимфоцитов достоверно превышает показатели у больных с высокой СТЧ к холоду. Влияние СТЧ отразилось и на содержании NK-клеток, снижение которых отмечено у больных с низкой СТЧ в сравнении с контролем. Уровень TNK-клеток у всех групп больных ХК не отличался от контроля, однако у пациентов со средней СТЧ к холоду он был достоверно ниже, чем у больных с высокой СТЧ.

Что касается больных ХСК, то у этих пациентов достоверной разницы в содержании Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), NK-клеток (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), TNK-клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), активированных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>), активированных Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>dim) по сравнению с контролем не выявлено. В то же время имеет место снижение числа активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы HLA-DR (CD3<sup>+</sup>HLA-DR) и регуляторных Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>bright). Так же как и при ХК у больных ХСК выявлено достоверное снижение Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD95<sup>+</sup>.

Обнаружено сходство количественных показателей основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов с холодовой крапивницей и хронической спонтанной крапивницей, что может свидетельствовать об общем иммунном механизме этих заболеваний.

## Выводы

1. Впервые установлено, что независимо от формы хронической крапивницы, в частности, при холодовой крапивнице и при хронической спонтанной крапивнице, изменений в содержании Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), В-

- лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), NK-клеток (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) в периферической крови пациентов по сравнению с контрольной группой не выявлено.
- У больных как холодовой крапивницей, так и хронической спонтанной крапивницей было установлено достоверное снижение содержания Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза CD95<sup>+</sup>.
  - Особую группу составляют больные холодовой крапивницей со средней СТЧ к холоду, у которых по сравнению с больными с высокой СТЧ достоверно снижено содержание Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и одновременно повышено содержание В лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>).
  - В группе больных хронической спонтанной крапивницей выявлено снижение содержания субпопуляций Т-регуляторных (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>bright) и активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы HLA-DR (CD3<sup>+</sup>HLA-DR) по сравнению с контрольной группой.

## Литература

- Витчук А.В., Мешкова Р.Я., Ковригина Н.В. и др. Динамика течения хронической спонтанной крапивницы у больных с атопическими и другими коморбидными заболеваниями // Вестник СГМА. – 2016. – Т.15, №15. – С. 52-56.
- Мешкова Р.Я., Аксенова С.А. Холодовая крапивница // Российский Аллергологический Журнал – 2007. – №5 – С. 29-35
- Янченко В.В., Величинская О.Г. Изменения клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015, Т.14, №2. – С. 56-61.
- Abajian M., Mlynek A., Maurer M. Physical urticaria // Current Allergy and Asthma Reports. – 2012. – N12. – P. 281-287.
- Krause K., Degener F., Altrichter S. et.al. Cold-induced urticaria and angioedema. Classification, diagnosis and therapy // Hautarzt. – 2010. – N9. – P. 743-752.
- Lin R.Y., Schwartz R.A. Cold urticaria and HIV infection // British Journal Dermatology. – 1993. – N4. – P. 465-472.
- Maurer M., Magerl M., Abajian M. et.al. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria // Journal of the European Academy Dermatology Venereology. – 2015. – N10. – P. 204-209.
- Magerl M., Altrichter S., Borzova E. et.al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias- The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // Allergy. – 2016. – V.71, N6. – P. 780-802.
- Saini S.S. Chronic spontaneous urticaria. Etiology and pathogenesis // Immunology and Allergy Clinics of North America. – 2014. – N34. – С. 33-52
- Yu R.C., Evans B., Cream J.J. Cold urticaria, raised IgE and HIV infection // Journal of the Royal Society Medicine. – 1995. – N5. – P. 294-295

## Информация об авторах

*Мешкова Раиса Яковлевна* – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

*Ковригина Наталья Васильевна* – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kovriganav@mail.ru

*Витчук Александр Владимирович* – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: DjonnyFunt@mail.ru

*Аксенова Светлана Анатольевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Aksenova7@yandex.ru

*Максакова Татьяна Сергеевна* – врач-лаборант ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: maksakovat74@mail.ru

*Битоцкая Виктория Викторовна* – врач аллерголог-иммунолог Смоленского областного центра аллергологии и иммунологии. E-mail: bjfs@mail.ru

*Слабкая Елена Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: slabkaja@mail.ru

*Волкова Елена Владимировна* – заведующая Смоленским областным центром аллергологии и иммунологии. E-mail: docvolkova@mail.ru

УДК 616-002.5-022.7-053.2

## СКРИНИНГОВЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ НА ТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ИНФЕКЦИЮ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

© Фролова Ю.В., Мякишева Т.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* целью работы явилось проведение двухэтапного анализа роли пробы Манту и Диаскинтеста у детей школьного возраста и подростков. I этап – скрининг туберкулезной инфекции у 95 659 детей г. Смоленска, и оценка результатов скрининга на примере одной из среднеобразовательных школ путем сплошного анализа 1 464 медицинских карт, учащихся ф.026/у. II этап – изучение результатов обследования 150 детей из групп риска по туберкулезу на базе противотуберкулезного диспансера. Установлено, что выявляемость туберкулеза на 1 000 обследованных по пробе Манту 0,006, а по Диаскинтесту в 6 раз выше – 0,024. По результатам Диаскинтеста, число детей, нуждающихся в консультации фтизиатра, в 2,4 раз меньше, а подлежащих наблюдению в тубдиспансере в 2 раза больше, что доказывает более высокую специфичность пробы с Диаскинтестом. На втором этапе установлено, что гиперергические пробы с Диаскинтестом позволяют выделить группу детей с наибольшим риском заболевания туберкулезом. Этим детям необходимо обследовать с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки. В данной группе чаще устанавливается латентная туберкулезная инфекция при наличии контакта или локальная форма туберкулеза.

*Ключевые слова:* туберкулинодиагностика, проба Манту, Диаскинтест, латентная туберкулезная инфекция

## EFFICIENCY OF SCREENING FOR TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN POPULATION Frolova J.V., Myakisheva T.V.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* the aim of this work was to carry out a two-step analysis of the role of the Mantoux test and Diaskintest in schoolchildren and adolescents. Stage I included screening for tuberculosis infection in 95 659 children of Smolensk. We evaluated the results of the screening in one of the secondary schools through a continuous analysis of 1 464 medical f.026/y students' cards. Stage II included examination of 150 children at risk for tuberculosis in the TB dispensary. It was founded that the TB detection rate for 1 000 examined pupils by the Mantoux test was 0,006, but by Diaskintest it was by 6 times higher – 0,024. As a result of Diaskintest, the number of children in need of counseling phthisiatrician was by 2.4 times lower, and the number of children to be monitored in a TB clinic is by 2 times higher. This proves a high specificity of Diaskintest. On the second stage, it was found that samples from hyperergic Diaskintest allow selecting a group of children with the highest risk of tuberculosis. These children should be evaluated by CT-scan of the chest. Latent TB infection in the presence of a contact or a local form of tuberculosis was established in this group.

*Key words:* tuberculin diagnostics, Mantoux test, Diaskintest, latent tuberculosis infection

## Введение

Одной из основных проблем здравоохранения в РФ является обеспечение здоровья подрастающего поколения. Известно, что наиболее значимое ухудшение состояния здоровья детей происходит в возрасте от 7 до 17 лет, то есть в период обучения в различных образовательных учреждениях. За последние 10 лет повысилась распространенность функциональных отклонений и хронических заболеваний среди учащихся младшей и средней школы [3]. По официальным данным только 20% детей, заканчивающих школу, могут считаться полностью здоровыми [4]. Развитие здравоохранения позволяет выявлять различную патологию на более ранних стадиях. В современных условиях высокого резервуара туберкулезной инфекции инфицированность детей микобактериями туберкулеза (МБТ) неизбежна. Встреча с МБТ заканчивается переходом в латентное состояние или, при сохранении активности, – в болезнь. Важно своевременно выявлять детей с риском заболевания туберкулезом, обследовать и проводить профилактические мероприятия [1, 2]. Согласно приказу МЗ РФ от 29.12.2014 г. №951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», определен порядок проведения туберкулинодиагностики. Пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л

проводят один раз в год всем детям с 12-месячного возраста до 7 лет включительно (при отсутствии вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) – с 6-месячного возраста 2 раза в год до проведения вакцинации против туберкулеза). А детям с 8 до 17 лет включительно проводят один раз в год пробу с Диаскинтестом (аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, содержащим белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) [7]. Своевременное выявление латентной туберкулезной инфекции представляется особенно важным направлением, т.к. снижение резистентности организма повышает риск заболевания туберкулезом, что требует полных и своевременных мероприятий у этой категории пациентов [6].

Целью работы явилось изучение роли пробы Манту и пробы с Диаскинтестом для диагностики туберкулезной инфекции у детей при массовом скрининге в общей лечебной сети и при обследовании групп повышенного риска во фтизиатрической службе.

## Методика

Проведен двухэтапный анализ результатов туберкулиновой чувствительности по пробам Манту и Диаскинтесту. I этап – скрининг туберкулезной инфекции у 95 659 детей от 1 до 17 лет в г. Смоленске силами общей лечебной сети и оценка результатов скрининга на примере одной из среднеобразовательных школ путем сплошного анализа 1464 медицинских карт учащихся ф.026/у, из них 1 065 детей обследованы с помощью пробы Манту, а 399 – с помощью Диаскинтеста. II этап – изучение результатов обследования 150 детей из групп риска по туберкулезу на базе противотуберкулезного диспансера путем анализа медицинской документации (история развития ребенка ф. №112/у, амбулаторная карта туберкулезного больного, медицинская карта стационарного больного). На втором этапе 150 детей были разделены на 3 группы в зависимости от эпидемиологически значимого фактора – контакта с больным туберкулезом. В 1-ю группу (89 человек) вошли дети с латентной туберкулезной инфекцией, при отсутствии контакта с больным туберкулезом, во 2-ю группу (30 человек) – дети, находящиеся в контакте с больными туберкулезом, в 3-ю (31 человек) – дети с локальными туберкулезными изменениями. В исследуемых группах были проанализированы сведения о качестве вакцинации, наличии контакта с больными туберкулезом, результаты туберкулиновых проб, рентгенологического обследования, своевременность и правильность назначения химиопрофилактики. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистической программы R version 3.2.2. с использованием точного критерия Фишера. Статистически значимыми различия признавались при вероятности >95%,  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

В г. Смоленске в 2015 г. обследовано с помощью пробы Манту 48 515 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, с помощью пробы с Диаскинтестом 38 687 детей в возрасте от 8 до 14 лет и 8 457 подростков 15-17 лет (табл. 1).

Таблица 1. Результаты анализа туберкулиновых проб за 2015 г. в г. Смоленске

Результаты туберкулиновой чувствительности	Манту дети 1-7 лет	Диаскинтест дети 8-14 лет	Диаскинтест подростки 15-17 лет
Отрицательные	6930 (14,3 %)	37450 (96,8%)	8170 (96,6%)
Сомнительные	9502 (19,6%)	348 (0,9%)	59 (0,7%)
Положительные	32083 (66,1%)	889 (2,3%)	228 (2,7%)
Всего	48515	38687	8457

Туберкулинодиагностика по пробе Манту показала преобладание положительных проб до 66,1%, отрицательные пробы встречались только у 14,3% детей, напротив, при постановке пробы с Диаскинтестом у большинства детей 8-14 лет (54,9%) и подростков (71,9%) отмечены отрицательные результаты, а положительные и сомнительные только у 45,1% детей и у 28,1% подростков. По результатам массовой туберкулинодиагностики направлено к фтизиатру по пробе Манту 8 020 человек, из них взяты на диспансерный учет по VI группе 695 детей, что составило 8,7%. По пробе с Диаскинтестом направлено к фтизиатру 1 524 детей, из них взято на диспансерный учет по VI группе 123 человека, что составило 8,1%. Сравнительный анализ эффективности скрининга туберкулеза по туберкулиновым пробам Диаскинтест и пробе Манту с 2 ТЕ показал, по пробе Манту с 2 ТЕ были выявлены 3 ребенка с локальными формами туберкулеза, выявляемость туберкулеза составила 0,006 на 1 000 обследованных. С помощью Диаскинтеста установлено 2 ребенка с локальными формами туберкулеза из 8 457 обследованных подростков,

выявляемость туберкулеза по Диаскинтесту составила 0,024 на 1 000 обследованных. Заболеваемость туберкулезом в группах риска в 2015 г. составила: среди детей с латентной туберкулезной инфекцией – 74,1 на 100 тыс. детского населения, а среди контактных – 322,8 на 100 тыс. детского населения.

На первом этапе на примере общеобразовательной школы мы оценили качество отбора учащихся в группы риска по туберкулезу. Анализ показал, что охват туберкулинодиагностикой с помощью пробы Манту 2013-2014 гг. составил 89,7% (955 детей). Туберкулинодиагностика по пробе Манту с 2 ТЕ не была выполнена у 10,3% (110 детей), из них отказы отмечались 9,3% (99 детей), а медотводы составили только 1% (11 человек). В 2015-2016 гг. согласно приказу 951 был внедрен в общую лечебную сеть Диаскинтест. За данный период проба с Диаскинтестом была выполнена 92,5% (369 детей), проба не была проведена 7,5% (30 детей), из них отказы составили 6,5 % (26 человек), а медотводы – 1% (4 человека).

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам (СП 3.1.2.3114-13 п.5.7.) дети, направленные на консультацию в противотуберкулезный диспансер, родители или законные представители которых не представили в течение 1 мес. с момента постановки пробы Манту заключение фтизиатра об отсутствии заболевания туберкулезом, не допускаются в детские организации. Это необходимо помнить и медицинскому персоналу школы, и родителям, подписывающим отказ [5].

В результате скринингового обследования детей с помощью пробы Манту положительные и гиперергические пробы составили 79,2% (757 детей), сомнительные 8,3% (79 детей), отрицательные зарегистрированы только у 12,5 % (119 детей) (табл. 2). Скрининговая диагностика посредством Диаскинтеста показала преобладание отрицательных проб у 97,2% (359 детей) ( $p=2,2 \times 10^{-16}$ ). Результаты, требующие консультации у фтизиатра, зарегистрированы у 2,8% детей, из них сомнительный Диаскинтест установлен 0,6% (2 человека) ( $p=1,11 \times 10^{-6}$ ), положительные 1,9% (7 ребенка) ( $p=2,2 \times 10^{-16}$ ), гиперергические пробы отмечены в 0,3% (1 ребенок) ( $p=0,4678$ ). Направлены на консультацию по результатам анализа пробы Манту 7,1% (68 детей), из них взято на диспансерный учет 42,6% (29 детей). Анализ результата по пробе Диаскинтеста потребовал консультации фтизиатра в значимо меньшем проценте случаев 3% (10 человек) ( $p=0,0016$ ), из них взят на учет достоверно больший процент – 80% (8 детей) ( $p=0,0407$ ).

Таблица 2. Результаты скрининга туберкулиновой чувствительности по пробе Манту и Диаскинтеста в общеобразовательной школе

Результат пробы	Метод скрининга			
	Проба Манту		Проба Диаскинтест	
	абс.,	%	абс.,	%
Отрицательный	119	12,5	359	97,2
Сомнительный	79	8,3	2	0,6
Положительный	748	78,3	7	1,9
Гиперергический	9	0,9	1	0,3
Направлены на консультацию к фтизиатру	68	7,1	10	3
Из них взято на диспансерный учет	29	42,6	8	80

Среди направленных по результатам туберкулинодиагностики с помощью пробы Манту на диспансерный учет по VIA группе («Выраж» туберкулиновых проб) взято 48,3% (14 человек), по VIB группе (инфицированы МБТ, гиперергическая туберкулиновая чувствительность) 27,6% (8 детей), по VIB (инфицированы МБТ, нарастающая туберкулиновая чувствительность) группе 24,1% (7 детей). Детей с локальными формами туберкулеза при обследовании у фтизиатра выявлено не было.

Среди направленных по результатам туберкулинодиагностики с помощью пробы Диаскинтеста на диспансерный учет по VIA группе взято 50% (4 человека), по VIB группе – 12,5% (1 ребенок), по VIB группе – 12,5% (1 ребенок), достоверных различий в целом по VI группе диспансерного наблюдения установлено не было ( $p=1$ ).

В тоже время, при сравнении чувствительности двух методов диагностики по выявлению локальных форм туберкулеза установлены достоверные различия ( $p=0,0421$ ). При обследовании у фтизиатра детей, направленных по результатам Диаскинтеста у 2 человек (25%) установлены локальные формы туберкулеза: в одном случае активный туберкулезный процесс – первичный туберкулезный комплекс (IB группа диспансерного наблюдения) и еще в одном случае – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (IIIA группа диспансерного наблюдения).

Таким образом, количество детей по результатам туберкулинодиагностики с Диаскинтестом по сравнению с пробой Манту, нуждающихся в консультации фтизиатра, почти в 2,4 раз меньше, а доля детей, подлежащих наблюдению в тубдиспансере, в 2 раза больше, что доказывает более

высокую специфичность пробы с Диаскинтестом. Аналогичная тенденция отмечена в работе Р.Х. Фатыховой и А.П. Алексеева (2016).

На втором этапе проанализированы результаты обследования 150 детей, направленных из различных общеобразовательных учреждений в противотуберкулезный диспансер. В 1-й группе (89 человек) наблюдались дети с положительными пробами Манту, при отсутствии контакта с больным туберкулезом, 2-й группа (30 человек) – дети, находящиеся в контакте с больным туберкулезом, 3-я (31 человек) – дети с локальными туберкулезными изменениями. Установлено, что во всех группах наблюдения вакцинация детей имела недостатки, обращает на себя внимание высокий процент отказов от вакцинации 3,4% (3 ребенка), 16,6% (5 человек), 3,2% (1 ребенок) в 1-й, 2-й, 3-й группах соответственно; некачественные рубчики отмечались в 42,7% (38 детей), 33,4% (10 детей), 19,4% (6 детей); качественной оказалась вакцинация лишь у 53,9% (48 детей), 50% (15 детей), 77,4% (24 детей) случаев, во всех группах соответственно. Подробно рассмотрена структура контактов во 2-й группе, установлено, что 58,1% (18 детей) контактируют с бактериовыделителями, причем с больными с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза сталкиваются 12,2% (4 ребенка), из них с множественной лекарственной устойчивостью и с широкой лекарственной устойчивостью – по 3,3% (по 1 ребенок). Анализируя вид контакта, отмечается, что дети чаще сталкиваются с туберкулезной инфекцией в семье 93,5% (29 человек), чаще болеют самые близкие родственники – отец и мать в 68,9% случаев (20 детей). Анализируя результаты туберкулиновых проб, установлено, что положительная проба Манту с 2ТЕ достоверно чаще отмечалась у детей, находящихся в контакте 93,4% (детей),  $p=0,00056$ ; гиперергические пробы не показали закономерной связи с контактом, они одинаково часто встречались у детей в 1-й группе – 42,7% (38 детей) и в 3-й группе – с локальными формами туберкулеза 41,9% (13 детей),  $p=0,086$  (рис. 1).

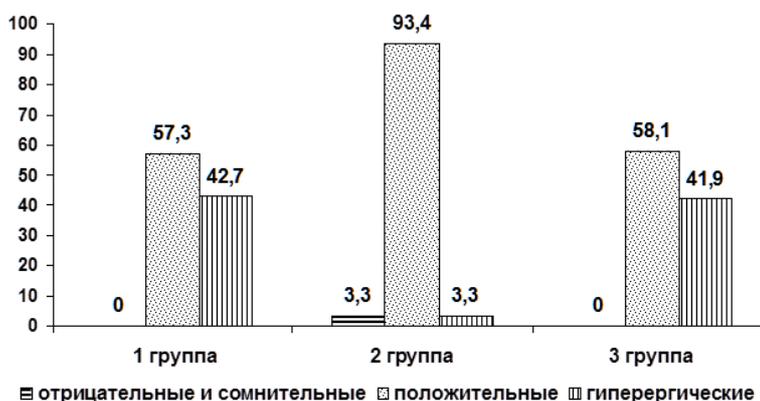


Рис. 1 Результаты туберкулиновой чувствительности по пробе Манту

Диаскинтест показал, что достоверно чаще положительные и гиперергические пробы отмечались в 3-й группе 90,3% (28 детей) с локальными формами, чем в 1-й группе 35,9% (32 человека) и 2-й группе 36,6% (11 человек),  $p = 4,63 \times 10^{-6}$  (рис. 2).

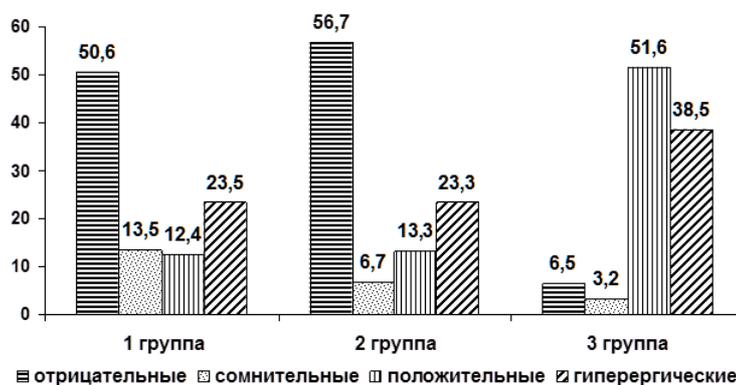


Рис.2. Результаты туберкулиновой чувствительности по пробе Диаскинтест

Все положительные и гиперергические результаты пробы с Диаскинтестом являются показанием для проведения спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки. По пробе Диаскинтест СКТ была показана 49,4% в 1-й группе наблюдения, в 44,3% случаев следует назначать СКТ среди контактных. То есть для исключения локальной формы туберкулеза

обследование СКТ должно быть в 2 раза чаще проведено по результатам Диаскинтеста, что составляет 93,5%. Рентгенологическое дообследование проведено большинству детей в 93,7%, 100%, 100% во всех группах наблюдения соответственно, ( $p>0,05$ ), в 6,3% в 1-й группе имелись отказы от рентгенологического обследования, но СКТ выполнено лишь в 15,6%; 16,7%; 12,9% в наблюдаемых группах соответственно ( $p<0,05$ ). Низкий процент СКТ свидетельствует о недостаточной оснащенности компьютерными томографами в регионе.

Химиопрофилактика (ХП) была показана всем детям, имеющим контакт с больными туберкулезом, в 93,3% случаев ХП проведена двумя препаратами в течение 3 мес., в 6,7% имелись отказы. Среди лиц, находящихся на диспансерном учете с положительной пробой Манту ХП была необходима, согласно федеральным клиническим рекомендациям с учетом выраженности пробы с Диаскинтестом, в 30,3% случаев. Среди нуждающихся в ХП она была проведена у 77,8% пациентов, остальные отказались от профилактического лечения.

## Заключение

Проведение массового скрининга на первом этапе исследования среди детей школьного возраста и подростков показало, что использование Диаскинтеста не только способствует лучшему выявлению детей с латентной туберкулезной инфекцией, но и оптимизирует диагностику локальных форм туберкулеза органов дыхания. Выявляемость туберкулезной инфекции с помощью Диаскинтеста в 6 раз выше, чем по пробе Манту. По результатам туберкулинодиагностики с Диаскинтестом по сравнению с пробой Манту детей, нуждающихся в консультации фтизиатра, почти в 2,4 раза меньше, а подлежащих наблюдению в противотуберкулезном диспансере в 2 раза больше, что доказывает более высокую специфичность пробы с Диаскинтестом.

На втором этапе установлено, что гиперергические пробы с Диаскинтестом позволяют выделить группу детей с наибольшим риском заболевания туберкулезом, которая требует дальнейшего дообследования с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки. У детей данной группы, как правило, устанавливается латентная туберкулезная инфекция при наличии контакта или даже локальная форма туберкулеза.

## Литература

1. Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков: учебное пособие / В.А. Аксенова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 272 с.
2. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания. // Туберкулез и болезни лёгких. 2014. – №3. – С. 40-46.
3. Доклад председателя комитета СФ по социальной политике и здравоохранению Совета Федерации Валентины Петренко, 2008 год, «Положение детей в Российской Федерации (Национальный приоритет – охрана здоровья ребенка)». – <http://www.b-port.com/health/item/23458.html#ixz3E9pmnC00>.
4. Сайт Федеральной службы государственной статистики // «Здравоохранение в России». – 2013. – <http://www.gks.ru>
5. Санитарно-эпидемические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза». – 11.01.17. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70550614/>
6. Фатыхова Р.Х., Алексеев А.П. Эффективность скрининговых обследований детского населения на наличие туберкулезной инфекции в республике Татарстан // Туберкулез и болезни лёгких. – 2016. – №6. – С. 39-42.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей // 2014 – <http://www.femb.ru>

## Информация об авторах

*Фролова Юлия Владимировна* – ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [phtisiatr67@yandex.ru](mailto:phtisiatr67@yandex.ru)

*Мякишева Татьяна Владимировна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [phtisiatr67@yandex.ru](mailto:phtisiatr67@yandex.ru)

УДК 616.31(075.8)

## КАЧЕСТВО ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В КРУПНОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА-АНКЕТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ)

© Цепов Л.М.<sup>1</sup>, Николаев А.И.<sup>1</sup>, Щербакова Т.Е.<sup>1</sup>, Нестерова М.М.<sup>1</sup>, Русакова П.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Стоматологическая поликлиника №1 г. Смоленска, Россия, 214012, Смоленск, ул. Беляева, 7

*Резюме:* в статье рассматриваются результаты опроса-анкетирования пациентов о качестве стоматологической помощи в стоматологической поликлинике г. Смоленска и приводится мнение авторов о роли качества стоматологической помощи в диагностике и лечении стоматологических заболеваний терапевтического профиля. Определен поиск путей по повышению качества стоматологической помощи. Авторы отмечают, что в решении данной проблемы усилий только врачей-стоматологов при проведении диагностических и лечебных мероприятий у отдельных конкретных пациентов недостаточно. Эффективное лечение основных стоматологических заболеваний может быть важным в улучшении общего здоровья, независимо от наличия или отсутствия явной связи между заболеваниями зубов, пародонта и системным заболеванием.

*Ключевые слова:* кариес, хронические воспалительные заболевания пародонта, диагностика, лечение, качество стоматологической помощи, медицинская организация

## QUALITY OF MEDICAL CARE IN A LARGE DENTAL POLYCLINIC (RESULTS OF THE PATIENTS SURVEY)

Tsepov L.M.<sup>1</sup>, Nikolaev A.I.<sup>1</sup>, Scherbakova T.Ye.<sup>1</sup>, Nesterova M.M.<sup>1</sup>, Rusakova P.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Smolensk Dental Polyclinic №1, Russia, 214012, Smolensk, Belyaeva St., 7

*Summary:* the article discusses the results of the patients' interview on the quality of dental care in the dental clinic of Smolensk and the authors' opinions on the role of this factor in the diagnostics and treatment of dental diseases. The ways to improve the results of treatment of patients with caries, gingivitis and periodontitis is an acute problem of dental care. The authors note that providing diagnostic and curative measures of separate patients by dentists alone is not enough in solving this problem. Further analysis is important. Effective treatment of caries, chronic inflammatory generalized periodontal diseases may be important to reduce the systemic disease process and to improve the general health status irrespective of the presence or absence of evident links between them. Evident pathogenetic relationship between some internal diseases and periodontitis requires a multidisciplinary approach to the management of patients with comorbidities.

*Key words:* caries, chronic inflammatory generalized periodontal diseases, diagnostics, treatment, quality of the dental care, healthcare organization

## Введение

Основные принципы охраны здоровья граждан России изложены в статье 4 главы 2 Федерального закона РФ № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Эти принципы включают и качество медицинской помощи [2].

Проводимые реформы и модернизация системы здравоохранения в Российской Федерации своей основной задачей ставят обеспечение высококачественной и доступной медицинской помощи с ориентацией на предупреждение заболеваний, формирование мотивации к здоровому образу жизни населения. Повышение эффективности (оптимизация) и качества медицинской помощи – насущная задача отечественного здравоохранения [3]. Принимая во внимание то обстоятельство, что полномочия по обеспечению качества медицинской помощи переданы субъектам Российской Федерации, актуальным остается вопрос обеспечения качества стоматологической помощи в системе здравоохранения на региональном, муниципальном уровнях и поиска научно-обоснованных решений вопросов организации стоматологической помощи с учетом особенностей региона.

Целью исследования явилось изучение мнения пациентов по оказанию медицинской помощи в условиях крупной стоматологической поликлиники. Среди основных задач проведенного исследования были: мотивация к сохранению стоматологического здоровья, отношение пациентов к

проблемам стоматологического здоровья, оценка качества оказания стоматологической помощи при заболеваниях зубов, пародонта и слизистой оболочки рта в условиях стоматологической поликлиники и выявление факторов, влияющих на проведение диагностических и лечебных манипуляций при обращении в медицинскую организацию (МО).

## Методика

Для реализации поставленной цели и решения задач провели опрос-анкетирование 110 пациентов обоего пола в возрасте 18-60 лет (группы А, В, С, D, E), обратившихся за медицинской помощью в ОГБУЗ «Стоматологическая поликлиника №1» г. Смоленска. При составлении анкеты-опросника использовали методические рекомендации, изложенные в приложении 2 Приказа МЗ РФ №240 от 14.05.2015 г. Из 23 вопросов анкеты-опросника, указанных методических рекомендаций, нами были выбраны и адаптированы 19 (варианты ответов приведены в скобках; см. таблицу).

При статистической обработке результатов исследования средняя ошибка относительной величины (в%) рассчитывалась по формуле:  $m\% = \sqrt{P \cdot q/n}$ , где P – доля в %; q= 100-P; n – объем выборки.

Таблица. Распределение опрашиваемых (n; (M±m%)) по отношению к оценке качества оказания услуг медицинскими организациями в амбулаторных условиях

Вопросы и ответы		18-20 лет (A)	21-30 лет (B)	31-40 лет (C)	41-50 лет (D)	51-60 лет (E)	Всего абс.n=110 (%)
1. Причина, по которой Вы обратились в медицинскую организацию?	заболевание	1 (0,9 ±0,94%)	16 (14,5 ±3,49%)	25 (22,7 ±4,13%)	23 (20,9 ±4,01%)	23 (20,9 ±4,01%)	88 (80%)
		A-B,A-C,A-D,E: p<0,001; B-C,B-D,BE: p<0,05					
	травма	-	1 (0,9±0,94%)	-	-	-	1 (0,9%)
	проф. осмотр зубов и дёсен	1 (0,9 ±0,94%)	1 (0,9 ±0,94%)	8 (7,3 ±2,58%)	2 (1,8 ±1,33%)	1 (0,9 ±0,94%)	13 (11,8%)
		A-C, B-C, C-D,C-E: P<0,01					
	получение справки	-	-	1 (0,9 ±0,94%)	3 (2,7 ±1,62%)	1 (0,9 ±0,94%)	5 (4,5%)
	диспансеризация	-	-	1 (0,9 ±0,94%)	-	-	1 (0,9%)
закрытие листка нетрудоспособности	-	-	1 (0,9±0,94%)	1 (0,9±0,94%)	-	28 (1,8%)	
2. Ваше обслуживание в медицинской организации?	за счет ОМС	2 (1,8 ±1,33%)	14 (12,7 ±3,3%)	31 (28,2 ±4,4%)	27 (24,5±4,2%)	22 (20 ±3,94%)	96 (87,2%)
		A-B, B-C: p<0,01; A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-D, B-E: p<0,05					
	за счет ДМС	-	-	-	-	-	-
на платной основе	-	4 (3,6 ±1,86%)	5 (4,5 ±2,07%)	2 (1,8 ±1,33%)	3 (2,7 ±1,62%)	14 (12,7%)	
3. Имеете ли Вы установленную группу ограничения трудоспособности?	да	-	-	1 (0,9 ±0,94%)	3 (2,7 ±1,62%)	4 (3,6 ±1,86%)	8 (7,3%)
	нет	2 (1,8 ±1,33%)	18 (16,4 ±3,66%)	35 (31,8 ±4,54%)	26 (23,6 ±4,18%)	21 (19,1 ±3,88%)	102 (92,7%)
		A-B, A-C, A-D, A-E: P<0,001; B-C: P<0,01; B-D, B-E: P<0,05					

4. При первом обращении в медицинскую организацию Вы сразу записались на прием к врачу и получили информацию	да	2 (1,8 ±1,33%)	11 (10 ±2,98%)	32 (29,1 ±4,44%)	27 (24,5 ±4,2%)	20 (18,2 ±3,81%)	92 (83,6%)
	AB: p<0,01; AC, AD, AE, BC, BD: p<0,001; B-E: p<0,05						
5. Вы записались на прием к врачу?	нет	-	7 (6,4 ±2,43%)	4 (3,6 ±1,86%)	2 (1,8 ±1,33%)	5 (4,5 ±2,07%)	18 (16,4%)
	A-C, B-C, D-C: p<0,05						
по телефону	да	1 (0,9 ±0,94%)	2 (1,8 ±1,33%)	6 (5,5 ±2,26%)	1 (0,9 ±0,94%)	4 (3,6 ±1,86%)	14 (12,7%)
	A-C, B-C, D-C: p<0,05						
с использованием интернета	да	-	7 (6,4 ±2,43%)	7 (6,4 ±2,43%)	2 (1,8 ±1,33%)	-	16 (14,5%)
	B-D, C-D: p<0,05						
в регистратуре лично	да	1 (0,9 ±0,94%)	4 (3,6 ±1,86%)	17 (15,5 ±3,58%)	23 (20,9 ±4,01%)	16 (14,5 ±3,49%)	61 (55,5%)
	A-C, A-D, A-E, B-D: p<0,001; B-C, B-E: p<0,01;						
лечащим врачом	да	-	5 (4,5 ±2,07%)	6 (5,5 ±2,26%)	3 (2,7 ±1,62%)	5 (4,5 ±2,07%)	19 (17,3%)
	A-C, A-D, A-E, B-D: p<0,001; B-C, B-E: p<0,01;						
6. Срок ожидания приема у врача, к которому Вы записались, с момента записи на прием?	7 дней	-	5 (4,5 ±2,07%)	1 (0,9 ±0,94%)	2 (1,8 ±1,33%)	3 (2,7 ±1,62%)	11 (10%)
	B-C: p<0,05						
5 дней	да	-	2 (1,8 ±1,33%)	5 (4,5 ±2,07%)	1 (0,9 ±0,94%)	-	8 (7,3%)
	C-D: p<0,05						
меньше 5 дней	да	-	6 (5,5 ±2,26%)	12 (10,9 ±3,09%)	5 (4,4 ±2,07%)	4 (3,6 ±1,86%)	27 (24,5%)
	C-B, C-D, C-E: p<0,05						
в этот же день	да	2 (1,8 ±1,33%)	5 (4,5 ±2,07%)	18 (16,4 ±3,66%)	21 (19,1 ±3,88%)	18 (16,4 ±3,66%)	64 (58,2%)
	A-C, A-D, A-E, B-C, B-D, B-E: p<0,001						
7. Врач принял Вас вовремя, по записи?	да	2 (1,8 ±1,33%)	18 (16,4 ±3,66%)	36 (32,7 ±4,57%)	27 (24,5 ±4,23%)	25 (22,7 ±4,13%)	108 (98,2%)
	A-B, A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-C: p<0,01; B-D, -E, C-D, C-E: p<0,05;						
нет	да	-	-	-	2 (1,8±1,33%)	-	2 (1,8%)
	A-B, A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-C: p<0,01; B-D, B-E, C-D, C-E: p<0,05;						
8. Вы удовлетворены условиями пребывания в медицинской организации?	да	2 (1,8 ±1,33%)	18 (16,4 ±3,66%)	36 (32,7 ±4,57%)	28 (25,5 ±4,28%)	24 (21,8 ±4,07%)	108 (98,2%)
	A-B, A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-C: p<0,01; B-D, B-E, C-D, C-E: p<0,05;						
нет	да	-	-	-	1 (0,9 ±0,94%)	1 (0,9 ±0,94%)	2 (1,8%)
	A-B, A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-C: p<0,01; B-D, B-E, C-D, C-E: p<0,05;						
9. Перед посещением врача Вы заходили на официальный сайт медицинской организации?	да	-	10 (9,1 ±2,86%)	14 (12,7 ±3,3%)	5 (4,5 ±2,07%)	3 (2,7 ±1,62%)	32 (29,1%)
	B-D, B-E, C-D : p<0,05; C-E: p<0,01						
нет	да	2 (1,8 ±1,33%)	8 (7,3 ±2,58%)	22 (20 ±3,94%)	24 (21,8 ±4,07%)	22 (20 ±3,94%)	78 (70,9%)
	A-B: p<0,05; A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-C, B-D, B-E: p<0,01						

10. Удовлетворены ли Вы качеством и полнотой информации о работе МО и порядке предоставления медицинских услуг, доступной на официальном сайте МО?	да	1 (0,9 ±0,94%)	10 (9,1 ±2,86%)	19 (17,3 ±3,74%)	15 (13,6 ±3,4%)	9 (8,2 ±2,72%)	54 (49,1%)
	A-B, A-E: p<0,01; A-C, A-D: p<0,001; B-C, B-D, B-E: p<0,05						
нет		-	3 (2,7 ±1,62%)	2 (1,8 ±1,33%)	2 (1,8 ±1,33%)	5 (4,5 ±2,07%)	12 (10,9%)
11. При обращении в МО Вы обращались к информации, размещенной в помещениях МО (стенды, объявления и др.)?	да	2 (1,8 ±1,33%)	4 (3,6 ±1,86%)	19 (17,3 ±3,74%)	18 (16,4 ±3,66%)	18 (16,4 ±3,66%)	61 (55,5%)
	A-C, A-D, A-E, B-C, B-D, B-E: p<0,001;						
нет		-	14 (12,7 ±3,3%)	17 (15,5 ±3,58%)	11 (10 ±2,98%)	7 (6,4 ±2,43%)	49 (44,5%)
	B-E, C-E: p<0,05						
12. Вы знаете своего врача-стоматолога (Ф.И.О., график его работы, № кабинета)?	да	2 (1,8 ±1,33%)	16 (14,5 ±3,49%)	30 (27,0 ±4,36%)	20 (18,2 ±3,81%)	24 (21,8 ±4,07%)	92 (83,6%)
	A-B, A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-C, B-E: p<0,05						
нет		-	2 (1,8 ±1,33%)	6 (5,5 ±2,26%)	9 (8,2 ±2,72%)	1 (0,9 ±0,94%)	18 (16,4%)
	C-E: p<0,01; D-E: p<0,05						
13. Как часто Вы обращаетесь к стоматологу?	раз в квартал	-	1 (0,9 ±0,94%)	7 (6,4 ±2,43%)	1 (0,9 ±0,94%)	3 (2,7 ±1,62%)	12 (10,9%)
		B-C, C-D: p<0,01					
	раз в полугодие	-	5 (4,5 ±2,07%)	10 (9,1 ±2,86%)	12 (10,9 ±3,09%)	14 (12,7 ±3,3%)	41 (37,3%)
		B-C, B-D, B-E: p<0,05					
раз в год	2 (1,8 ±1,33%)	9 (8,2 ±2,72%)	18 (16,4 ±3,66%)	13 (11,8 ±3,21%)	6 (5,5 ±2,26%)	48 (43,6%)	
	A-B, B-C, D-E: p<0,05; A-C: p<0,001; A-D, C-E: p<0,01;						
не обращаюсь	-	3 (2,7 ±1,62%)	1 (0,9 ±0,94%)	3 (2,7 ±1,62%)	2 (1,8 ±1,33%)	9 (8,2%)	
14. Вы удовлетворены обслуживанием у врача-стоматолога (доброжелательность, вежливость)?	да	2 (1,8 ±1,33%)	18 (16,4 ±3,66%)	36 (32,0 ±4,57%)	29 (26,4 ±4,32%)	25 (22,7 ±4,13%)	110 (100%)
	A-B, A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-C: p<0,01; B-D, B-E, C-E: p<0,05						
нет	-	-	-	-	-	-	
15. Удовлетворены ли Вы компетентностью врача-стоматолога?	да	2 (1,8 ±1,33%)	18 (16,4 ±3,66%)	36 (32,7 ±4,57%)	28 (25,5 ±4,28%)	25 (22,7 ±4,13%)	109 (99,1%)
	A-B, A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-C: p<0,01; B-D, B-E, C-E: p<0,05						
нет	-	-	-	1 (0,9±0,94%)	-	1 (0,9%)	

16. Срок ожидания	5 дней	-	-	-	-	-	-
	2 дня	-	-	-	-	-	-
	1 день	-	-	-	-	-	-
диагностического исследования (рентгенография, ортопантомография, рентгенография на визиографе)?	в день посещения Вами стоматолога	1 (0,9 ±0,94%)	10 (9,1 ±2,86%)	23 (20,9 ±4,01%)	17 (15,5 ±3,58%)	21 (19,1 ±3,88%)	72 (65,5%)
		A-C, A-D, A-E: p<0,001; A-B, B-C: p<0,01; B-D, B-E: p<0,05					-
17. Вы удовлетворены оказанными услугами в медицинской организации?	да	2 (1,8 ±1,33)	18 (16,4 ±3,66%)	36 (32,7 ±4,57%)	27 (24,5 ±4,23%)	24 (21,8 ±4,07%)	107 (97,3%)
		A-B, A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-C: p<0,01; B-D, B-E, C-E: p<0,05					
	нет	-	-	-	2 (1,8±1,33%)	1 (0,9±0,94%)	3 (2,7%)
18. Рекомендовали бы Вы данную МО для получения медицинской помощи?	да	2 (1,8 ±1,33%)	18 (16,4 ±3,66%)	36 (32,7 ±4,57%)	28 (25,5 ±4,28%)	24 (21,8 ±4,07%)	108 (98,2%)
		A-B, A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-C: p<0,01; B-D, B-E, C-E: p<0,05					
	нет	-	-	-	1 (0,9 ±0,94%)	1 (0,9 ±0,94%)	2 (1,8%)
19. Оставляли ли Вы комментарий о качестве обслуживания в МО в социальных сетях?	да	-	-	-	2 (1,8 ±1,33%)	-	2 (1,8%)
		A-B, A-C, A-D, A-E: p<0,001; B-C: p<0,01; B-D, B-E, C-E: p<0,05					
	нет	2 (1,8 ±1,33%)	18 (16,4 ±3,66%)	36 (32,7 ±4,57%)	27 (24,5 ±4,23%)	25 (22,7 ±4,13%)	108 (98,2%)

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что значительная (80,0±16,58%) часть больных обращается в медицинскую организацию (в данном сообщении – стоматологическую ЛПО) по поводу заболеваний твердых тканей зубов, околозубных тканей; 11,8±6,73% – для профилактического осмотра зубов и десен.

Подавляющее (87,2±17,17%) большинство пациентов обслуживается за счет фонда ОМС; значительно меньше (12,7±6,88%) получает помощь на платной основе. Из обратившихся пациентов больше всего (92,7±17,59%) – лица трудоспособного возраста (20-60 лет). Записавшиеся на прием к врачу (83,6±16,76% пациентов) сразу получали талон с указанием времени приема и фамилии врача; 55,5±13,88% сделали это в регистратуре лично; 12,75% – по телефону; 14,5% – с использованием сети интернет; 17,3±8,02% – лечащим врачом при посещении. Были приняты лечащим врачом и получили помощь в день обращения 58,2±14,6% пациентов; срок ожидания с момента записи на прием у 24,5±9,28% пациентов был меньше 5 дней; у остальных – 5-7 дней. Врач принимал в установленное по записи время 98,2±17,92% пациентов. Такой же процент (98,2±18,02) обратившихся удовлетворен условиями пребывания в медицинской организации.

Перед посещением врача на официальный сайт медицинской организации заходили менее трети (29,1±9,85%) пациентов. При этом почти половина (49,1±13,66%) из них были удовлетворены и качеством стоматологической помощи, и полнотой информации о работе медицинской организации, и порядке предоставления медицинских услуг, доступной на официальном сайте медицинской организации. При обращении в медицинскую организацию обращались к информации, размещенной в помещениях медицинской организации (стенды, объявления и др.) более половины (55,5±14,25%) пациентов; остальные – не обращали внимание на имеющуюся в ЛПО информацию. Подавляющее большинство (83,6±17,06%) обратившихся в поликлинику знает фамилию, имя и отчество своего врача-стоматолога, график его работы, № кабинета. На вопрос о частоте обращаемости пациентов к стоматологу получены следующие ответы: 1 раз в квартал – 10,9±5,93%; 1 раз в полугодие – 37,3±11,32%; 1 раз в год – 43,6±13,18%; не обращаются совсем – 8,2±5,51%. Удовлетворены обслуживанием у врача-стоматолога (доброжелательность, вежливость) все 100% обратившиеся в ЛПО. Удовлетворены компетентностью врача-стоматолога

практически все (99,1±17,97%) пациенты. Диагностические исследования (рентгенография, ортопантомография, рентгенография на визиографе) в день посещения стоматолога были выполнены двум третям (65,5±15,27%) нуждающимся в указанных исследованиях. Удовлетворенность оказанными услугами в медицинской организации выразили 97,3±17,86% опрошенных; 98,2±17,91% – рекомендовали бы данную медицинскую организацию для получения медицинской помощи своим коллегам, родным и знакомым; ровно столько же пациентов не оставляли в социальных сетях комментариев о качестве обслуживания в медицинской организации и о медицинских работниках этой организации.

Известно, что качество стоматологической помощи является сложным и многофакторным явлением, лежащим на стыке интересов государства и общества, населения и органов управления здравоохранением, администраций ЛПУ, медицинских работников и пациентов, и представляет собой совокупность результатов всех звеньев профилактики, диагностики и лечения основных стоматологических заболеваний, определяемых установленными соответствующими требованиями на основе современных достижений науки и практики [1, 4, 6-8].

Следует отметить, что, по мнению экспертов ВОЗ, распределение ответственности субъектов, имеющих отношение к качеству организации и оказания стоматологической помощи выглядит неравномерным: доля ответственности пациентов составляет 60%; государственных органов власти и их структур – 25%; доля ответственности медицинского персонала стоматологической службы – 15% [6].

Мы считаем, что сводить проблему качества терапевтической стоматологической помощи и ее оптимизации только к качеству работы отдельных врачей и ЛПУ методологически неверно. На основании результатов собственных исследований и анализа данных литературы можно полагать, что качество стоматологической помощи – проблема многофакторная, так как здоровье населения (в том числе и стоматологическое) обусловлено комплексным воздействием потенциально негативных для здоровья человека факторов (социально-экономических, социально-биологических, эколого-климатических, медико-организационных), опосредованно создающих неблагоприятный фон, нередко определяющий условия для возникновения и развития болезней. Проблему осложняют и такие, снижающие уровень качества стоматологической помощи и сдерживающие внедрение в практику новых методов и технологий диагностики и лечения стоматологических заболеваний обстоятельства, как: отсутствие эффективных способов диагностики этих заболеваний; недостатки санитарно-просветительской работы в гигиеническом (медицинском) воспитании населения; крайне недостаточное бюджетное финансирование стоматологических ЛПУ; невозможность территориальных фондов ОМС компенсировать дефицит бюджетных средств.

Порядки (протоколы, рекомендации) оказания медицинской помощи – лишь предпосылки для качественного оказания медицинской помощи, но далеко не само качество. Невыполнение их само по себе не является ненадлежащим оказанием медицинской помощи. С вступлением в силу Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» упразднена обязательность исполнения медицинскими организациями стандартов оказания медицинской помощи, которая существовала до 2012 г. в соответствии с нормами «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан».

## Заключение

Подводя итоги приведенного исследования, можно отметить, что хорошая материально-техническая база конкретного ЛПУ, использование методов, методик и современных технологий, инструментов, пломбирочных материалов и аксессуаров имеют большое значение в лечении кариеса зубов и его осложнений у конкретного пациента, однако существенного влияния на распространенность этих форм патологии данные факторы не оказывают. В ФЗ №323 подчеркивается, что «охрана здоровья граждан – система мер политического, экономического, правового, социального, научного, медицинского, в том числе санитарно-противоэпидемиологического (профилактического) характера, осуществляемых органами государственной власти РФ, органами государственной власти субъектов РФ, органами местного самоуправления, организациями (разумеется, в том числе и медицинскими), их должностными лицами и иными лицами, гражданами в целях профилактики заболеваний, сохранения и укрепления физического и психического здоровья каждого человека, поддержания его долголетней активной жизни, предоставления ему медицинской помощи». Это положение обсуждению в данной работе не подлежит, а требует выполнения.

Таким образом, система здравоохранения является лишь частью системы охраны общественного здоровья и поэтому только при помощи общегосударственных программ по защите и восстановлению стоматологического здоровья можно достичь должного успеха в профилактике и диспансеризации. Следует отметить, что комплексная оценка основных количественных показателей работы стоматологической поликлиники при бюджетном финансировании

свидетельствует о необходимости дополнительного финансирования за счет внебюджетных средств, полученных от деятельности платного отделения. Повышение качества и эффективности стоматологической терапевтической помощи в условиях крупного города возможно при постоянном анализе результатов оказания этого вида помощи населению на основе использования информационных технологий, изучения удовлетворенности пациентов (например, путем проведенного нами, опроса-анкетирования) оказанной помощью, поддержания требуемого уровня качества оказываемых услуг, проведения профилактических мероприятий среди населения и диспансеризации хотя бы отдельных групп стоматологических больных.

Несомненно, что мнения пациентов по вопросам удовлетворенности работы медицинской организации (стоматологической поликлиники) зависят также и от сочетания разнообразных культурных, политических и экономических факторов.

Внедрение новых методов обследования больных с патологией стоматологического характера должно быть обоснованным. Повышение качества диагностики невозможно без обеспечения соответствующей подготовки студентов и врачей

## Литература

1. Вторичная профилактика в клиническом ведении пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта: учебное пособие / Под ред. проф. Л.М. Цепова. – Смоленск: СГМУ, 2015. – 46 с.
2. Глыбочко П.В., Мухин Н.А., Свистунов А.А. и др. Совершенствование диагностики – обязательное условие повышения качества оказания медицинской помощи // Терапевтический архив. – 2015. – №4. – С. 4-7.
3. Давыдова Ю.А., Коновалова Г.В. Проблемы изучения качества медицинской помощи // Уральский медицинский журнал. – 2015. – Т.132, №9. – С. 38-41.
4. Маймулов В.Г., Лучкевич В.С., Румянцев А.П., Семенова В.В. Основы научно-литературной работы в медицине: СПб: СПбГМА, 1996. – 128 с.
5. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему. – МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.
6. Шестаков В.Т. Управление качеством организации и оказания стоматологической помощи (Общие положения) // Экономика и менеджмент в стоматологии. – 2012. – Т.36, №1. – С. 22-27.
7. Щербакова Т.Е. Оптимизация стоматологической терапевтической помощи в условиях стоматологической поликлиники: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Смоленск, 2013. – 18 с.
8. Янушевич О.О., Бутова В.Г., Умарова К.В. Анализ динамики, видов, структуры и объемов стоматологической помощи, оказываемой в соответствии с классификатором медицинских услуг по программе ОМС взрослому населению при лечении пародонтита // Институт стоматологии. – 2012. – №4. – С. 22-23.

## Информация об авторах

*Цепов Леонид Макарович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: leonid\_tsepov@mail.ru

*Николаев Александр Иванович* – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: anicolaev@inbox.ru

*Щербакова Татьяна Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: terstom@smolgm.ru

*Нестерова Мария Михайловна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: neslan05@yandex.ru

*Русакова Полина Юлиановна* – врач-стоматолог ОГБУЗ «Стоматологическая поликлиника №1». E-mail: stompollsmol@mail.ru

## ОБЗОРЫ

УДК 616-008.9-056.52-036.21-071.3-073.175

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ – НЕРЕШЁННАЯ ПРОБЛЕМА МЕДИЦИНЫ И СОВРЕМЕННОГО ОБЩЕСТВА**

© Урясьев О.М.<sup>1</sup>, Горбунова Д.Ю.<sup>1,2</sup>, Щербакова О.Н.<sup>2</sup>, Пыко А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

<sup>2</sup>Медико-санитарная часть МВД России по Рязанской области, Россия, 390011, Рязань, ул. Ломоносова, 44

*Резюме:* метаболический синдром (МС) – это симптомокомплекс, включающий в себя абдоминальное ожирение, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемию, дислипидемию, который ведет к нарушению всех видов обмена, сахарному диабету 2 типа и развитию артериальной гипертензии. В настоящее время вопрос метаболического синдрома считается одним из основных в медико-социальной и экономической направленности современного общества, приводящий к сокращению продолжительности жизни и ухудшению ее качества.

В представленном обзоре рассмотрены современные взгляды на проблему. Исследована хронология изучения и представления составляющих метаболического синдрома. Проанализированы работы по изучению этиопатогенеза и распространенности синдрома «X» и обозначены современные критерии его диагностики. Уделяется внимание современным факторам, влияющим на развитие патологии, как правило, это генетические факторы, потребление большого количества высококалорийной пищи, низкая физическая активность. Генетические факторы риска могут заключаться в конституциональных особенностях состава мышечных волокон, распределении жира, активности и чувствительности к инсулину основных ферментов углеводного и жирового обмена. Формирование МС определяется генетической предрасположенностью к нескольким группам генов-кандидатов. Анализируются пищевые нарушения, которые нередко сопровождают метаболический синдром, среди которых наиболее часто встречаются гиперфагическая реакция на стресс, компульсивная гиперфагия, углеводная жажда и предменструальная гиперфагия. Раскрывается тема «многопрофильности» названной патологии, как эпидемии XXI в., её влияние на развитие нарушений со стороны внутренних органов.

*Ключевые слова:* метаболический синдром, критерии диагностики, инсулинорезистентность

**METABOLIC SYNDROME AS AN UNSOLVED PROBLEM OF MEDICINE AND MODERN SOCIETY**

Uryasev O.M.<sup>1</sup>, Gorbunova D.Y.<sup>1,2</sup>, Sherbakova O.N.<sup>2</sup>, Pyko A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ryazan state medical University named after academician I. P. Pavlov, Russia, 390026, Ryazan, Visokovoltnaja St., 9

<sup>2</sup>Central Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Ryazan Region, Russia, 390011, Ryazan, Lomonosov St., 44

*Summary:* Metabolic Syndrome (MS) is a syndrome including abdominal obesity, reduction of peripheral insulin sensitivity, hyperinsulinemia, dyslipidemia, which leads to matabolic impairment, Type 2 diabetes and the development of hypertension. Currently, the issue of the metabolic syndrome is considered one of the main in the medical, social and economic orientation of the modern society, leading to reduced life expectancy and poor quality.

This review deals with modern views on the problem. We assessed the chronology of the study and presentation of the components of metabolic syndrome. Studies on the prevalence of the etiopathogenesis «X» syndrome and modern criteria for its diagnosis were observed as well. Attention is given to contemporary factors affecting the development of the disease, that are, as a rule, genetic factors, consumption of large quantities of high-calorie food and low physical activity. Genetic risk factors may be due to constitutional features of the composition of muscle fibers, fat distribution, activity and insulin sensitivity key enzymes in carbohydrate and fat metabolism. The development of the MS is due to genetic predisposition to several groups of candidate genes. Eating disorders that often accompany the metabolic syndrome, the most frequent hyperphagia reaction to stress, compulsive hyperphagia, premenstrual carbohydrate craving and hyperphagia were analysed as well. The issue of «versatility» of the disease as an epidemic of the XXI century, its influence on the development of disorders of the internal organs is described in the article.

*Key words:* metabolic syndrome, diagnostic criteria, insulin resistance

## Введение

В наше время исследование метаболического синдрома приобрело особую важность в связи с пандемическим характером его распространения. Вызывает тревогу и социальная значимость МС в различных странах. Согласно суждению специалистов ВОЗ «...мы сталкиваемся с новой пандемией XXI в., охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Количество публикаций в современной отечественной и зарубежной литературе, посвященных метаболическому синдрому (МС) неизменно растет. Создан международный институт «Метаболический синдром», издаются тематические журналы, практически все российские и международных конференциях, съездах, конгрессах этой теме уделяют особое внимание [5].

## Эпидемиология метаболического синдрома

Распространенность метаболического синдрома в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%» [3, 23]. Частота встречаемости синдрома варьирует в широких пределах от 10,6% в Китае до 24% в США. В Российской Федерации МС отмечается у 18-22% взрослого населения [1, 7, 14]. Данная проблема охватывает не только людей старше 18 лет. За последние 10 лет количество детей, имеющих признаки метаболического синдрома, возросло с 4,2 до 6,4%. Избыток массы тела встречается у 12-14% несовершеннолетнего населения экономически развитых стран. Начальные признаки метаболических нарушений выявляются уже в раннем возрасте, и, безусловно, чаще регистрируются в группе детей, имеющих отягощенную наследственность и избыточную массу тела. При обследовании подростков с ожирением, развившимся до начала пубертатного периода, отмечена высокая распространенность гиперинсулинемии и артериальной гипертензии (АГ). В возрасте старше 18 лет повышение массы тела на 1 кг увеличивает риск развития АГ на 5%, а прибавка 8,0-10,9 кг – в 1,6 раза риск сердечно-сосудистых заболеваний [24, 26].

МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, увеличении размеров полости ЛЖ, утолщении стенки сонной артерии, причем многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия АГ [20]. В России у больных с андронидным типом ожирения гипертоническая болезнь (ГБ) имела место у 73,3%, ИБС – у 57,3%, СД 2-го типа – у 64%, гиперхолестеринемия – у 60% обследованных. В группе больных ИБС ожирение встречалось у 62%, ГБ у 58%, гиперхолестеринемия – у 54% и СД 2-го типа – у 32% больных. Среди пациентов с СД 2-го типа ожирение развивается у 80% больных, ГБ – у 68%, гиперхолестеринемия – у 62%, ИБС – у 65% больных [27, 18].

## История развития учения о метаболическом синдроме

Еще в начале XX в., Г.Ф. Ланг обратил внимание, что артериальная гипертензия часто сочетается с ожирением, нарушением липидного и углеводного обмена, но только в 1988 г. Дж. Ривен (G. Reaven) из медицинского центра Стэнфордского университета объединил эти состояния в единый причинно-связанный, так называемый «Синдром X». Проанализировав сведения многочисленных исследований, он пришел к выводу, что в основе гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемии и артериальной гипертонии может лежать снижение чувствительности тканей к инсулину [29].

Официальный термин «метаболический синдром» ввела Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Третий доклад Национальной образовательной программы США по холестерину (АТР III) [28].

## Определение, критерии диагностики

Всероссийское научное общество кардиологов трактует понятие метаболического синдрома следующим образом: МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающих развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии.

Ими же были разработаны диагностические критерии для постановки диагноза МС, которые включают в себя основные – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, и дополнительные критерии: уровень АД >140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами; повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП (>3,0 ммоль/л); нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ): повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч. после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пищевом глюкозо-толерантном тесте (ПГТТ)  $\geq 7,8$ ; < 11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л;

нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч. при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч. при ПГТТ  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л. Достоверным МС считается при наличии 3-х критериев: 1-го основного и 2-х дополнительных [22].

### Этиопатогенез метаболического синдрома

Сложно найти единственную первопричину в патогенезе МС, настолько тесно они взаимосвязаны и взаимообусловлены. Основу МС составляет инсулинорезистентность (ИР) или нарушенный биологический ответ тканей организма на действие инсулина, сопровождающийся снижением потребления глюкозы тканями. При этом в большей степени, нарушается неокислительный путь потребления этого углевода – синтез гликогена, что является следствием взаимодействия генетических (дефект инсулиновых рецепторов) и внешних факторов, особенно формирования андрогенного ожирения и понижение объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры в результате их вазоконстрикции, а это сказывается на увеличении пути диффузии глюкозы к клеткам [21, 25]. Органы-мишени АГ у лиц с ожирением поражаются гораздо раньше, и их изменения значительно более выражены, чем у больных гипертонией без ожирения [4, 12]. Учеными доказано, что ИР и сопутствующая гиперинсулинемия запускают ряд патологических реакций, тесно ассоциированных с дисфункцией эндотелия и формирует порочный круг, приводящий к метаболическим заболеваниям [25]. Одно из ключевых условий в формировании обменных нарушений при МС является абдоминальный тип ожирения (т.к. повышенное количество висцерального жира сочетается с ИР, гиперинсулинемией (ГИ), дислипидемией, артериальной гипертензией). При этом жировая ткань может рассматриваться как нейроиммуноэндокринный орган, продуцирующий лептин [2, 10, 17]. Лептин, в свою очередь, действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе, участвует в регуляции энергетического гомеостаза и контролирует массу тела. Исследователи полагают, что при ожирении возникает компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, и, в последующем, по механизму отрицательной обратной связи приводит к гиперлептинемии. Считается, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к последнему. При этом уровень лептина является сигнальным маркером достаточного накопления жировой ткани [13, 15, 30].

Факторы, влияющие на развитие МС, хорошо известны современной медицине. Это, в первую очередь, потребление большого количества высококалорийной пищи и низкая физическая активность. В основе абдоминального ожирения лежит избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку [6, 9]. В рационе современного человека стало меньше пищевых продуктов в их натуральном виде, а больше обработанных, требующих для приготовления значительного количества масла, а также блюд промышленного производства, богатых легкоусвояемыми углеводами. Свой негативный вклад в развитие заболевания вносят популяризация «быстрой еды» («фаст фуд»), высококалорийных напитков и компьютеризация досуга. Наиболее важным фактором внешней среды является избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты [8].

Порядка 30-40% больных с ожирением имеют пищевые нарушения, среди которых наиболее часто встречаются гиперфагическая реакция на стресс, компульсивная гиперфагия, углеводная жажда и предменструальная гиперфагия. Гиперфагическая реакция на стресс, как пищевое нарушение проявляется тем, что при психоэмоциональном напряжении, волнении или сразу после окончания действия фактора, вызвавшего стресс, у человека резко усиливается аппетит, и появляется желание есть. При компульсивной гиперфагии больные периодически, без всяких причин, или по причинам ими не осознаваемым, потребляют большое количество пищи, чаще сладкой и жирной. К данному виду нарушений можно отнести ночную гиперфагию – императивное повышение аппетита в вечернее и ночное время. Для удовлетворения углеводной или пищевой жажды пациентам требуется одновременно сладкая и жирная пища (шоколад, мороженое, крем и т.д.). При ее отсутствии у пациентов развивается тягостное депрессивное состояние, напоминающее абстиненцию. Механизмы возникновения пищевых нарушений связаны с нарушением трансмиссии серотонина в структурах головного мозга, отвечающих за регуляцию пищевого поведения [16]. При этом избыточное потребление жира может формироваться как передаваемая воспитанием семейная привычка питания. К сожалению, число семей с ожирением в последнее время встречается всё чаще.

Как известно предрасположенность к развитию ожирения заключается в снижении способности к окислению жиров. Одна из возможных причин – состояние мышц и состав мышечных волокон. Основная масса жира в организме окисляется в мышечной ткани, в ее медленных и быстрых окислительных волокнах, тогда как быстрые гликолитические волокна в мышцах лишены этой способности. Очевидно, при преобладании этого типа волокон в мышцах способность к окислению липидов будет снижена [19].

Снижение физической активности – второй по значимости после переизбытка фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой ткани и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР.

Эссенциальная АГ включена в комплекс симптомов, составляющих метаболический синдром. С другой стороны, в ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и к относительной ГИ и ИР [11].

Генетические факторы риска могут заключаться и в конституциональных особенностях состава мышечных волокон, распределении жира, активности и чувствительности к инсулину основных ферментов углеводного и жирового обмена. Формирование МС определяется генетической предрасположенностью к нескольким группам генов-кандидатов [27]. В одну из этих групп входят гены, продукты которых определяют повышенные уровни глюкозы. Количество генов-кандидатов, которые потенциально могут влиять на действие инсулина, очень велико. Как в сигнальной цепочке действия инсулина, так и в процессах захвата и метаболизма глюкозы участвуют различные белки, любое изменение которых может влиять на чувствительность к инсулину [1].

Отдельно следует выделить группу генов, продукты которых регулируют обмен липидов и развитие ожирения. В настоящее время предполагается, что с развитием МС могут быть ассоциированы гены, кодирующие аполипопротеин (переносчик жирных кислот, связанный с мембранами клеток) [10].

К группе генов, для которых обнаружена достоверная ассоциация с эссенциальной гипертензией относятся гены, кодирующие ангиотензиноген, субъединицу  $\beta$ -белка и NO-синтетазу клеток эндотелия сосудов [18].

## Заключение

Суммируя представленные сведения, можно сделать вывод, что метаболический синдром обладает распространенной патологией, содержащей совокупность патогенетически взаимозависимых нарушений, которые в настоящее время еще детально не изучены. Значительные отклонения от нормы основных метаболических и гормональных показателей у лиц с ожирением свидетельствуют о полиорганном поражении, характерном для данного заболевания. Это диктует необходимость более тщательного их мониторинга с изучением всех видов обмена веществ, в том числе при физической нагрузке, а также более полного обследования структуры и функции всех органов-мишеней.

## Литература

1. Александров О.В. Метаболический синдром // Российский медицинский журнал. – 2006. – Т.5, №6. – С. 50-55.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. – М.: Медицина, 2005. – 511 с.
3. Беленкова Ю.Н., Оганова Р.Г. Кардиология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 1232 с.
4. Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин // Патофизиология и клиника / под ред. Г.Б. Сеидова. – СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 440 с.
5. Бокарев И.Н. Метаболический синдром // Журнал клинической медицины. – 2014. – Т.9, №8 – С.71.
6. Галявич А.С., Салахова Л.Р. Нарушение обмена жирных кислот при атеросклерозе и возможности его коррекции // Кардиология. – 2006. – Т.9, №12. – С. 30-34.
7. Колопова Т.А. Метаболический синдром X-пандемия 21 века // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т.21, №3. – С. 131.
8. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис, 2009. –184 с.
9. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром у пациентов с заболеваниями органов пищеварения // Терапевтический архив. – 2007. – Т.6, №10. – С. 9-13.
10. Митьковская Н.П. Сердце и метаболический риск. – Минск: Беларусь наука, 2008. – 277 с.

11. Мычка В.Б. Метаболический синдром: современные подходы к лечению // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2006. – Т.8, №9. – С. 26.
12. Нестеров Ю.И. Метаболический синдром: распространенность среди амбулаторных больных артериальной гипертензией, эффективность лечения // Клиническая медицина. – 2008. – Т.2, №2. – С. 67-70.
13. Никонова Л.В. Метаболическая активность жировой ткани и ее роль в формировании инсулинорезистентности // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – Т.4, №1. – С. 7-8.
14. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001-2006 гг. и пути по ее снижению // Кардиология. – 2009. – Т.8, №2. – С. 67-72.
15. Передереева Е. В. Гормон лептин и проблемы репродукции // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т.2, №3. – С. 36.
16. Романова М.М. Особенности пищевого статуса и пищевого поведения у больных с синдромом диспепсии в сочетании с метаболическим синдромом // Традиционная медицина. – 2011. – Т.24, №5. – С. 381-382.
17. Свеклина Т. С. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – Т.6, №3. – С. 7-9.
18. Сусеков А.В. Новые достижения в лечении гиперхолестеринемии и атеросклероза // Фарматека. – 2007. – Т.9, №8. – С. 16-22.
19. Танащян М.М. Хронические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и состояние систем гемореологии и гемостаза // Терапевтический архив. – 2010. – Т.82, №10. – С. 19-24.
20. Урясьев О.М., Горбунова Д.Ю. Особенности сочетанного течения метаболического и суставного синдромов // Земский врач. – 2015. – Т.28, №4. – С. 20-23.
21. Хуцишвили М.Б. Немедикаментозные методы лечения метаболического синдрома // Клиническая медицина. – 2009. – Т.21, №10. – С. 4-9.
22. Чазов И.Е. Диагностика и лечение метаболического синдрома: рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. – М.: Агентство Мединформ, 2009. – С. 6-10.
23. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром – М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
24. Щербакова М.Ю. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом // Педиатрия. – 2010. – Т.89, №3. – С. 123-127.
25. Aronne L.J. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications // Obesity Research. – 2002. – V.5, N2. – P. 14-21.
26. Correia M.L. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms // Hypertension. – 2005. – V.45, N1. – P. 9-14.
27. Grundy S.M., Brewer H.P. Definition of metabolic syndrome // Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute National Heart // American Heart Association conference on scientific issues related to definition. New York, 2004. – P. 433-438.
28. Kahn R.A., Buse J.Y., Ferrannini E.B., Stern M.Y. Metabolic syndrome: time for critical evaluation // Hypertension. – 2006. – V.12, N2. – P. 99-106.
29. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – V.37, N3. – P. 1595-1607.
30. Tsatsanis C.H., Zacharioudaki V.I. Peripheral factors in metabolic syndrome: the pivotal role of adiponectin // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2006. – V.1083, N8. – P.185-187.

### Информация об авторах

*Урясьев Олег Михайлович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующей кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: [uryasev08@yandex.ru](mailto:uryasev08@yandex.ru).

*Горбунова Дарья Юрьевна* – аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: [darya.solomatina.89@mail.ru](mailto:darya.solomatina.89@mail.ru).

*Пыко Андрей Александрович* – кандидат медицинских наук, начальник госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области». E-mail: [pyko\\_andrei@mail.ru](mailto:pyko_andrei@mail.ru)

*Щербакова Ольга Николаевна* – кандидат медицинских наук, начальник терапевтического отделения госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области». E-mail: [darya.solomatina.89@mail.ru](mailto:darya.solomatina.89@mail.ru).

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 613.31-074

#### **ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ЦЕНТРАЛИЗОВАННЫХ СИСТЕМ ВОДОСНАБЖЕНИЯ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ**

© Сидоренкова Л.М.<sup>1</sup>, Майорова Е.Г.<sup>1</sup>, Барсуков В.А.<sup>1</sup>, Авчинников А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области», Россия, 214013, Смоленск, Тульский пер., 12

<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* проведена интегральная оценка качества питьевой воды централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения районов Смоленской области. Объектом исследования являлись физико-химические показатели качества воды из разводящей сети централизованных систем питьевого водоснабжения региона. В исследовании использованы результаты социально-гигиенического мониторинга качества питьевой воды из разводящей сети за 2005-2015 гг. Выявлены особенности качества питьевой воды, установлены факторы риска здоровью населения в связи с качеством питьевой воды. На основе применения методологии оценки риска рассчитаны: риск рефлекторно-ольфакторных эффектов, неканцерогенный и канцерогенный риск для здоровья населения области за счет перорального поступления химических веществ с питьевой водой. Доказана необходимость учета ряда показателей качества питьевой воды при обосновании мероприятий по оптимизации систем водоснабжения населения Смоленской области.

*Ключевые слова:* качество питьевой воды, централизованные системы водоснабжения, риск для здоровья, интегральная оценка

#### **INTEGRATED QUALITY ASSESSMENT OF DRINKING WATER IN CENTRALIZED WATER SUPPLY OF THE SMOLENSK REGION**

Sidorenkova L.M.<sup>1</sup>, Mayorova E.G.<sup>1</sup>, Barsukov V.A.<sup>1</sup>, Avchinnikov A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre of Hygiene and Epidemiology in the Smolensk Region, Russia, 214013, Smolensk, Tulsy St., 12

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* an integral quality assessment of drinking water in the centralized systems of the drinking water supply in different areas of the Smolensk region was carried out. The aim of the study was physical and chemical quality indices of the water from the network of the centralized systems of the drinking water supply in the region. The study used the results of the socio-hygienic monitoring of drinking water quality in the network of the centralized systems of the drinking water supply for 2005-2015 period. The features of the drinking water quality and human health risk factors due to this quality were determined. The risks of reflex-olfactory effects, non-carcinogenic and carcinogenic risks to the health of the population of the region due to the oral drinking water consumption were estimated on the basis of the application of risk assessment techniques. It was proved that it was necessary to take into account a number of drinking water quality indices while grounding the measures to optimize Smolensk region water systems.

*Key words:* drinking water quality, centralized water supply systems, health risks, integrated assessment

### **Введение**

Обеспечение населения доброкачественной питьевой водой остается актуальной гигиенической и социальной проблемой [1]. Превышение содержания в питьевой воде неорганических и органических веществ обуславливает развитие канцерогенных и неканцерогенных эффектов во многих регионах России [2, 3]. По данным ряда авторитетных исследований, в целом по Российской Федерации неудовлетворительное качество питьевой воды формирует около 11,0 тыс. дополнительных случаев смертей и 2 900 тыс. заболеваний всего населения [4-6]. Упущенная выгода вследствие негативного влияния приоритетных факторов загрязнения питьевых вод на здоровье населения Российской Федерации составила в 2014 г. более 50 млрд. руб. [4].

Неудовлетворительная ситуация с качеством питьевой воды характерна и для Смоленской области. Так, в 2014 г. в Смоленской области доля проб воды из распределительной сети систем централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения с превышением гигиенических

нормативов по санитарно-химическим показателям составила 29,93%, по микробиологическим – 6,44%. Вышеуказанные показатели превышали среднероссийские в 1,9 (15,48%) и в 1,7 (3,73%) раза соответственно [7].

Состоянию питьевого водоснабжения населения Смоленской области в предыдущий период был посвящен ряд публикаций [8-10]. Однако исследований по интегральной оценке качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения, основанных на методологии оценки риска в регионе, не проводилось. Исходя из вышеизложенного, целесообразно выполнение интегральной оценки качества питьевой воды по показателям химической безвредности, основанной на методологии оценки риска для здоровья населения [11] и в соответствии с Методическими рекомендациями [12].

Целью работы являлась интегральная оценка питьевой воды централизованных систем водоснабжения Смоленской области по показателям химической безвредности. Для достижения поставленной цели нами были решены следующие задачи:

- рассчитаны и оценены риски для здоровья населения отдельных районов Смоленской области при пероральном поступлении с питьевой водой химических веществ, характеризующихся рефлекторно-ольфакторным эффектом воздействия;
- рассчитаны и оценены неканцерогенные риски для здоровья населения отдельных районов Смоленской области при пероральном поступлении с питьевой водой химических веществ с токсикологическим эффектом воздействия;
- рассчитаны и оценены суммарные пожизненные канцерогенные риски для здоровья населения отдельных районов Смоленской области при потреблении питьевой воды централизованных систем водоснабжения;
- рассчитаны и оценены интегральные показатели качества питьевой воды с последующей разработкой гигиенических рекомендаций.

## Методика

Использованы данные, полученные при проведении социально-гигиенического мониторинга качества питьевой воды из разводящей сети действующих централизованных систем водоснабжения Смоленской области за 2005-2015 гг. За изученный период отобрано 24 263 пробы питьевой воды, выполнено 136 929 исследований качества воды. Исследования качества питьевой воды осуществлялись в аккредитованной аналитической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области» (аттестат аккредитации № РОСС.RU. 0001.510109 от 06.02.2013) с использованием следующих методов: атомной абсорбции, ионометрии, спектрофотометрии, гравиметрии, титриметрии, потенциометрии, флюориметрии. В пробах питьевой воды определяли следующие показатели: цветность, мутность, запах, привкус, общая жесткость, водородный показатель, хлориды, сульфаты, нитраты, нитриты, ионы аммония, сероводород, общая минерализация, окисляемость перманганатная, алюминий, кадмий, свинец, хром<sup>6+</sup>, мышьяк, молибден, никель, кобальт, стронций, железо, марганец, кальций, бор, натрий, магний, фтор, йод, медь, цинк, селен. Результаты обработки данных интерпретировались в соответствии с действующими санитарно-нормативными документами, а также сопоставлялись с фоновыми значениями показателей.

Расчет интегральной оценки питьевой воды по показателям химической безвредности проводился для всех районов Смоленской области и г. Смоленска. Для вычисления интегрального показателя качества питьевой воды предварительно осуществляли: оценку риска при пероральном поступлении с питьевой водой химических веществ, характеризующихся рефлекторно-ольфакторным эффектом воздействия; неканцерогенного риска при пероральном поступлении с питьевой водой химических веществ с токсикологическим эффектом воздействия; суммарного канцерогенного риска для здоровья населения. При этом учитывали величины приемлемого риска, значения которых не должны превышать: для рефлекторно-ольфакторных эффектов – 0,1; для неканцерогенных рисков – 0,05; для канцерогенных рисков – 0,00001. Значения интегрального показателя качества питьевой воды не должны превышать значения 1,0 [11, 12].

При оценке риска воздействия химических веществ, характеризующихся рефлекторно-ольфакторным эффектом, были определены приоритетные показатели: запах, привкус, цветность, мутность, водородный показатель, железо, марганец, медь, цинк, хлориды, сульфаты, сероводород, а также обобщенные показатели – окисляемость перманганатная, общая минерализация, общая жесткость.

Для расчета неканцерогенного риска было выбрано 17 показателей, обладающих токсическим эффектом воздействия: нитраты, нитриты, кадмий, мышьяк, хром<sup>6+</sup>, свинец, никель, кобальт, ртуть, селен, стронций, медь, алюминий, бор, железо, ионы аммония, марганец, сульфаты, хлориды,

цинк. Для расчета канцерогенного риска здоровью населения были определены 4 вещества, обладающие канцерогенными эффектами: кадмий, свинец, мышьяк, хром<sup>6+</sup>.

Математическая обработка материалов проводилась с использованием прикладных программ на персональном компьютере. Для статистической обработки использовались параметрические и непараметрические методы, представленные в программе Statistica 6.0. Рассчитывались экстенсивные показатели и их стандартная ошибка.

## Результаты исследований и их обсуждение

Централизованное хозяйственно-питьевое водоснабжение населения Смоленской области полностью осуществляется из подземных водоносных горизонтов. Централизованными системами водоснабжения пользуется 71,2% населения области.

Проведенные исследования проб воды централизованных систем водоснабжения Смоленской области показали, что качество питьевой воды не соответствует гигиеническим требованиям по ряду показателей. В воде регистрируется повышенное природное содержание железа и общей жесткости. Для ряда территорий отмечены повышенные значения цветности, мутности, стабильного стронция и марганца. Именно эти показатели негативно влияли на качество воды централизованных систем водоснабжения за анализируемый период времени. Ухудшение качества питьевой воды в значительной степени связано с ветхостью водопроводных сетей, изношенность которых в среднем по области составляет от 70% до 100%. Полученные нами данные, в целом, согласуются с результатами ранее проведенных исследований по идентификации основных загрязнителей питьевой воды региона [8, 9].

Результаты исследования проб воды на содержание железа из разводящей сети централизованных систем водоснабжения Смоленской области представлены в табл. 1.

Таблица 1. Содержание железа в питьевой воде централизованных систем водоснабжения Смоленской области

Район / город	Средняя концентрация, железа, мг/л (ПДК = 0,3 мг/л)	Ранг	Численность населения, пользующегося водой централизованных систем водоснабжения
Ершичский	0,07	1	1526
Шумячский	0,09	2	3538
Глинковский	0,14	3	3184
Кардымовский	0,19	4	7238
Починковский	0,20	5	15044
Духовщинский	0,21	6	11269
Рославльский	0,22	7	40818
Хиславичский	0,22	8	2514
Вяземский	0,23	9	54075
Дорогобужский	0,23	10	21740
Ельнинский	0,25	11	8545
Сафоновский	0,26	12	52391
Монастырщинский	0,31	13	4119
Ярцевский	0,31	14	41920
г. Смоленск	0,33	15	300676
Гагаринский	0,48	16	32893
Сычёвский	0,57	17	4419
Новодугинский	0,58	18	4061
Угранский	0,62	19	1032
Руднянский	0,67	20	10484
Холм-Жирковский	0,67	21	4631
Демидовский	0,70	22	2794
Велижский	0,74	23	3377
Тёмкинский	0,80	24	2090
Смоленский	1,00	25	35352
Краснинский	2,33	26	5272

Из таблицы видно, что население 13 районов области и г. Смоленска вынуждено пользоваться водой со средним значением данного элемента на уровне 1,0-2,3 ПДК. Численность населения, пользующегося питьевой водой, содержащей железо с превышением гигиенических нормативов – 453120 человек, что составляет 47,1% населения Смоленской области. Выявлены отдельные районы, где в 70-88% исследований определялись повышенные концентрации железа (от 1 до 66 ПДК) в питьевой воде централизованных систем водоснабжения (Велижский, Демидовский, Руднянский, Угранский, Темкинский, Смоленский, Краснинский). Повышенная цветность и мутность воды, вероятно, являются следствием присутствия в воде соединений трехвалентного железа, обусловленного природными особенностями подземных источников водоснабжения региона, процессами водоподготовки и транспортировки воды [13].

Значения общей жесткости воды на протяжении всего анализируемого периода оставались стабильно высокими. Население 14 районов области (Рославльский, Смоленский, Новодугинский, Сычевский, Глинковский, Монастырщинский, Сафоновский, Холм-Жирковский, Краснинский, Хиславичский, Вяземский, Велижский, Угранский, Демидовский) и г. Смоленска вынуждено пользоваться водой со средним значением данного показателя на уровне 1,0-1,8 ПДК. Численность населения области, пользующегося питьевой водой со средним значением общей жесткости, превышающим гигиенический норматив – 518 715 человек, что составляет 53,8% населения Смоленской области. В наиболее неблагоприятном. Демидовском районе, в 38% исследований определялись повышенные значения общей жесткости (от 10 до 35 мг-экв/л).

В воде централизованных систем водоснабжения Глинковского, Демидовского и Дорогобужского районов области в 72-100% исследований регистрировались повышенные концентрации стабильного стронция (1,1-8,4 ПДК). В воде централизованных систем водоснабжения Рославльского и Краснинского районов области в 19-21% исследований регистрировались повышенные концентрации марганца (1,1-5,0 ПДК).

Известно, что повышенные концентрации железа, марганца, стронция при пероральном поступлении с питьевой водой могут оказывать негативное влияние на качество жизни и состояние здоровья населения [14, 15]. Результаты расчета интегральной оценки питьевой воды по показателям химической безвредности и интегрального показателя качества питьевой воды районов Смоленской области и г. Смоленска представлены в табл. 2.

При пероральном поступлении с питьевой водой химических веществ, характеризующихся рефлекторно-ольфакторным эффектом воздействия, было выявлено несоответствие приемлемому уровню риска для воды централизованных систем водоснабжения 18 районов области (Велижский, Вяземский, Гагаринский, Демидовский, Духовщинский, Кардымовский, Краснинский, Монастырщинский, Новодугинский, Починковский, Рославльский, Сафоновский, Смоленский, Сычевский, Угранский, Холм-Жирковский, Шумячский, Ярцевский) и г. Смоленска. Данное несоответствие связано с повышенной концентрацией железа, высокими показателями цветности, мутности и общей жесткости питьевой воды.

Оценка неканцерогенного риска при пероральном поступлении с питьевой водой химических веществ с токсикологическим эффектом воздействия выявила несоответствие приемлемому уровню риска для воды централизованных систем водоснабжения 15 районов области (Велижский, Гагаринский, Демидовский, Дорогобужский, Кардымовский, Краснинский, Новодугинский, Рославльский, Руднянский, Сафоновский, Смоленский, Сычевский, Угранский, Холм-Жирковский, Ярцевский) и г. Смоленска. Из них наиболее выраженный уровень риска (отношение риска к приемлемому значению  $>2,0$ ) отмечен для Смоленского, Демидовского и Краснинского районов. В данном случае риск для здоровья населения при потреблении питьевой воды оценивается как «вызывающий опасение», что определяет возможность роста неспецифической патологии [11, 12]. Приоритетными загрязняющими веществами, оказывающими определяющее влияние на уровень риска, являлись железо, стронций, марганец.

При оценке канцерогенного риска принималась во внимание его общепринятая классификация по четырем диапазонам риска, изложенная в Руководстве по оценке риска здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [11]. В результате оценки суммарного пожизненного канцерогенного риска для здоровья населения было установлено, что для всех районов Смоленской области и г. Смоленска его уровень не превышал  $10^{-5}$ , т.е. соответствовал второму диапазону риска (индивидуальный риск в течение всей жизни более  $10^{-6}$ , но менее  $10^{-4}$ ). Подобный уровень риска интерпретируется как предельно допустимый, соответствующий верхней границе приемлемого риска [11]. Для Глинковского, Ельнинского, Монастырщинского, Починковского и Рославльского районов расчет канцерогенного риска не проводился, так как значения анализируемых показателей были ниже предела обнаружения метода.

Таблица 2. Результаты расчета интегральной оценки питьевой воды по показателям химической безвредности

№/№	Район	Интегральная оценка питьевой воды по показателям химической безвредности									
		Суммарный риск рефлекторно-ольфакторных эффектов	Отношение риска к приемлемому значению (0,1)	Суммарный риск неканцерогенный	Отношение риска к приемлемому значению (0,05)	Суммарный канцерогенный риск	Отношение риска к приемлемому значению (0,00001)	Интегральный показатель качества питьевой воды			
1	Велижский	0,967299	9,672985	0,073777	1,475547	0,00000095	0,094783	11,24			
2	Вяземский	0,278844	2,788444	0,048271	0,965417	0,00000121	0,120857	3,87			
3	Гагаринский	0,704499	7,044988	0,057375	1,147510	0,00000147	0,147184	8,34			
4	Глинковский	0,006774	0,067742	0,038435	0,768700	-	-	0,84			
5	Демидовский	0,973562	9,735622	0,119846	2,396922	0,00000259	0,259101	12,39			
6	Дорогобужский	0,030072	0,300724	0,063858	1,277160	0,00000686	0,685661	2,26			
7	Духовщинский	0,296483	2,964830	0,046016	0,920328	0,00000027	0,026696	3,91			
8	Ельнинский	0,051648	0,516477	0,026481	0,529611	-	-	1,05			
9	Ершицкий	0,006067	0,060673	0,017964	0,359282	0,00000007	0,006849	0,43			
10	Кардымовский	0,555672	5,556724	0,057333	1,146653	0,00000056	0,056361	6,76			
11	Краснинский	0,999979	9,999794	0,122128	2,442557	0,00000051	0,051120	12,49			
12	Монастырщинский	0,176194	1,761936	0,032056	0,641126	-	-	2,40			
13	Новодугинский	0,699457	6,994565	0,052663	1,053258	0,00000297	0,297051	8,34			
14	Починковский	0,348170	3,481696	0,025913	0,518263	-	-	4,00			
15	Рославльский	0,942338	9,423383	0,054088	1,081755	-	-	10,51			
16	Руднянский	0,025293	0,252933	0,070689	1,413779	0,00000118	0,118029	1,78			
17	Сафоновский	0,998777	9,987773	0,055369	1,107374	0,00000747	0,746693	11,84			
18	Смоленский	0,598684	5,986839	0,100564	2,011275	0,00000136	0,135728	8,13			
19	Сычевский	0,939614	9,396137	0,062579	1,251589	0,00000163	0,162857	10,81			
20	Темкинский	0,019984	0,199841	0,044027	0,880539	0,00000163	0,163358	1,24			
21	Угранский	0,798819	7,988195	0,072680	1,453603	0,00000039	0,039480	9,48			
22	Хиславичский	0,022120	0,221196	0,027515	0,550303	0,00000199	0,199371	0,97			
23	Холм-Жирковский	0,385309	3,853092	0,059499	1,189988	0,00000805	0,805000	5,85			
24	Шумяцкий	0,695266	6,952664	0,028874	0,577490	0,00000004	0,004230	7,53			
25	Ярцевский	0,604959	6,049593	0,053715	1,074293	0,00000015	0,014896	7,14			
26	г. Смоленск	0,903265	9,032650	0,060032	1,200639	0,00000064	0,064054	10,30			

В результате интегральной оценки было установлено, что для большинства районов области (22 района) и г. Смоленска интегральные показатели качества воды превышали допустимое значение (1,0), что связано с превышением величины приемлемого риска для рефлекторно-ольфакторных эффектов и неканцерогенного риска. Превышение значения приемлемого риска хотя бы по одному из его видов требует принятия дополнительных мер как в научном, так и в практическом плане. В табл. 3 представлено ранжирование территорий Смоленской области по значению интегрального показателя качества воды. Выявлены наиболее неблагоприятные по качеству воды централизованных систем водоснабжения районы области: Рославльский, Сычевский, Велижский, Сафоновский, Демидовский, Краснинский, а также г. Смоленск (интегральный показатель в 10 раз больше приемлемого значения).

Полученные нами результаты определяют необходимость дальнейших исследований качества питьевой воды, связанных с детальным изучением роли химических веществ с токсикологическим эффектом воздействия (определяющих повышенный уровень неканцерогенного риска) на заболеваемость населения региона. Отдельного исследования, с точки зрения методологии оценки рисков, заслуживает изучение качества воды подземных источников централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения Смоленской области.

Таблица 3. Ранжирование территорий Смоленской области по значению интегрального показателя качества воды

№/№	Район / город	Интегральный показатель качества питьевой воды
1	Ершицкий	0,43
2	Глинковский	0,84
3	Хиславичский	0,97
4	Ельнинский	1,05
5	Темкинский	1,24
6	Руднянский	1,78
7	Дорогобужский	2,26
8	Монастырщинский	2,40
9	Вяземский	3,87
10	Духовщинский	3,91
11	Починковский	4,00
12	Холм-Жирковский	5,85
13	Кардымовский	6,76
14	Ярцевский	7,14
15	Шумячский	7,53
16	Смоленский	8,13
17	Гагаринский	8,34
18	Новодугинский	8,34
19	Угранский	9,48
20	г. Смоленск	10,30
21	Рославльский	10,51
22	Сычевский	10,81
23	Велижский	11,24
24	Сафоновский	11,84
25	Демидовский	12,39
26	Краснинский	12,49

В практическом плане органам местного самоуправления рекомендовано проводить следующие мероприятия, направленные на нормализацию качества питьевой воды:

- разработка и реализация областных, муниципальных программ по улучшению водоснабжения населенных мест и обеспечения качества и безопасности питьевой воды, подаваемой абонентам с использованием централизованных систем водоснабжения;

- проведение полной инвентаризации централизованных систем и источников водоснабжения по техническому состоянию на территории муниципальных образований;
- обеспечение безопасной эксплуатации централизованных систем водоснабжения;
- своевременный ремонт, модернизация объектов питьевого водоснабжения, внедрение современных технологий водоподготовки особенно в населенных пунктах, испытывающих дефицит в доброкачественной питьевой воде.
- организация производственного контроля качества питьевой воды;
- информирование населения о качестве питьевой воды, подаваемой абонентам с использованием централизованных систем водоснабжения на территории поселения, городского округа, о планах мероприятий по приведению качества питьевой воды в соответствие с установленными требованиями и об итогах исполнения этих планов.

## Заключение

Таким образом, общее железо, цветность, мутность, общая жесткость, стронций, марганец – основные показатели, по которым в 2005-2015 гг. наблюдались превышения гигиенических нормативов качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения Смоленской области. В результате интегральной оценки качества питьевой воды было выявлено, что для централизованных систем водоснабжения 22 районов Смоленской области и г. Смоленска интегральные показатели превышали допустимое значение, что связано с превышением значений приемлемого риска для рефлекторно-ольфакторных эффектов и неканцерогенного риска.

Полученные результаты исследования послужили основанием разработки ряда практических мероприятий по усовершенствованию технологий водоподготовки и улучшению качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения Смоленской области.

## Литература

1. Эльпинер Л.И. Медико-экологические аспекты кризиса питьевого водоснабжения // Гигиена и санитария. – 2013. – №6. – С. 38-43.
2. Рахманин Ю.А., Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Михайлова Р.И. 100 лет законодательного регулирования качества питьевой воды. Ретроспектива, современное состояние и перспектива // Гигиена и санитария. – 2014. – №2. – С. 5-18.
3. Унгурияну Т.Н., Новиков С.М. Результаты оценки риска здоровью населения России при воздействии химических веществ питьевой воды // Гигиена и санитария. – 2014. – № 1. – С. 19-23.
4. Клейн С.В., Вековщина С.А., Сбоев А.С. Приоритетные факторы риска питьевой воды и связанный с этим экономический ущерб // Гигиена и санитария. – 2016. – №1. – С. 10-14.
5. Скударнов С.Е., Куркатов С.В. Неинфекционная заболеваемость населения и риски для здоровья в связи с качеством питьевой воды // Гигиена и санитария. – 2011. – №6. – С. 30-32.
6. Рахманин Ю.А., Доронина О.Д. Стратегические подходы управления рисками для снижения уязвимости человека вследствие изменения водного фактора // Гигиена и санитария. – 2010. – №2. – С. 8-13.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. – 206 с.
8. Родюкова О.А., Крутилин В.Е., Авчинников А.В. Качество питьевой воды и состояние здоровья населения // Санитарный врач. – 2012. – №10. – С. 45-47.
9. Авчинников А.В., Егоричева С.Д., Родюкова О.А., Пунина М.А. Состояние питьевого водоснабжения населения Смоленской области // Вестник СГМА. – 2015. – №3. – С. 5-8.
10. Егоричева С.Д., Родюкова О.А., Авчинников А.В. Гигиеническая оценка состояния питьевого водоснабжения населения Смоленской области // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – №6. – С. 16-19.
11. Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 100 с.
12. МР 2.1.4.0032–11 «Интегральная оценка питьевой воды централизованных систем водоснабжения по показателям химической безвредности». – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 31 с.

13. Канатникова Н.В., Егорова Н.А., Захарченко Г.Л. Гигиеническая оценка подземных вод для централизованного питьевого водоснабжения г. Орла // Гигиена и санитария. – 2015. – №4. – С. 32-35.
14. Григорьев Ю.И., Лапина Н.В. Оценка риска загрязнения питьевой воды для здоровья детей Тульской области // Гигиена и санитария. – 2014. – №3. – С. 23-26.
15. Мазунина Д.Л. Негативные эффекты марганца при хроническом поступлении в организм с питьевой водой // Экология человека. – 2015. – №3. – С. 25-31.

### **Информация об авторах**

*Сидоренкова Лариса Михайловна* – главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области». E-mail: sannadzorsm@mail.ru.

*Майорова Елена Григорьевна* – заведующая санитарно-гигиеническим отделом ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области». E-mail: sannadzorsm@mail.ru.

*Барсуков Виктор Александрович* – заведующий отделением социально-гигиенического мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области». E-mail: sannadzorsm@mail.ru.

*Авчинников Андрей Васильевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gigien@smolgmu.ru

## ОБЗОРЫ

УДК 616.31-053.71-084

**ПРОФИЛАКТИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ ШКОЛЬНОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО КАБИНЕТА (ОБЗОР)**

© Шашмурина В.Р., Каргина А.С., Мишутина О.Л.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* в обзоре, посвященном программе профилактики стоматологических заболеваний в условиях школьного стоматологического кабинета, проводится анализ эффективности применяемых методов профилактики стоматологических заболеваний. Наиболее часто применяются следующие методы: гигиеническое воспитание, профессиональная гигиена, герметизация фиссур, покрытие зубов фторлаком. Отсутствие мероприятий по стоматологической диспансеризации и профилактической работе с детьми и подростками является серьезным негативным фактором, который приводит к резкому возрастанию заболеваемости по всем видам стоматологической патологии и, прежде всего, кариеса и его осложнений. Низкий уровень санитарно-гигиенических знаний и навыков, отсутствие мотивации к участию в профилактических программах, определяют рост распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний, в первую очередь у детей и подростков. Внедренные программы профилактики стоматологических заболеваний в школьных стоматологических кабинетах были эффективными и позволили улучшить качество оказания стоматологической помощи детям. В настоящее время в литературе имеются лишь единичные данные об особенностях профилактических программ и их эффективности у подростков.

*Ключевые слова:* профилактика стоматологических заболеваний, школьный стоматологический кабинет, герметизация фиссур, обучение гигиене рта, профессиональная гигиена

**PREVENTION OF DENTAL DISEASES AMONG ADOLESCENTS IN A SCHOOL DENTAL STUDY (REVIEW)**

Shahmurina V.R., Kargina A.S., Mishutina O.L.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* the study of the program of prevention of dental diseases in school dental office assesses the effectiveness of methods of prevention of dental diseases. The most common methods are the following: hygiene education, occupational hygiene, fissure sealing, and preparation of teeth with fluoride. The lack of measures for dental examination and preventive work with children and adolescents is a serious negative factor, which leads to a sharp increase in the incidence of all types of dental disease, primarily dental caries and its complications. Low level of hygienic knowledge and skills, lack of motivation to participate in prevention programs, determine the growth of prevalence and intensity of dental diseases, primarily in children and adolescents. Implemented programs of prevention of dental diseases in school dental offices was effective and improved the quality of dental care for children. Currently there are only a few data on the characteristics of prevention programs and their effectiveness in adolescents.

*Key words:* prevention of dental diseases, school dental office, fissure sealing, teaching dental hygiene, professional hygiene, adolescents

**Введение**

Актуальность профилактики стоматологических заболеваний заключается в том, что отмечается высокий уровень их распространенности у населения, связанный с экзогенными (состав воды, питание, уровень социальных и экономических условий жизни) и эндогенными факторами (индивидуальные особенности анатомии, физиологии, иммунитета, наследственность, возраст, общесоматический статус) [2, 25, 27, 36].

Основной целью профилактики является устранение причин возникновения и развития заболеваний, а также создание условий для повышения устойчивости организма к воздействию

неблагоприятных факторов окружающей среды [35, 40]. Гигиеническое воспитание в стоматологии играет очень важную роль, так как этиология и патогенез кариеса зубов, заболеваний пародонта в значительной мере обусловлены отрицательными привычками подростков: употребление большого количества углеводистой пищи и сахаров, нежелание чистить зубы. В современной стоматологии проблема лечения и профилактики кариеса и его осложнений у детей и подростков является одной из самых сложных и привлекает внимание многих исследователей [3, 5, 12, 13, 47-49]. Отсутствие мероприятий по стоматологической диспансеризации и профилактической работе с детьми и подростками является серьезным негативным фактором, который приводит к резкому возрастанию заболеваемости по всем видам стоматологической патологии и, прежде всего, кариеса и его осложнений [14]. Низкий уровень санитарно-гигиенических знаний и навыков, отсутствие мотивации к участию в профилактических программах, определяют рост распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний, в первую очередь у детей и подростков [23].

Проводимые в нашей стране социально-гигиенические исследования показывают низкий уровень санитарных знаний населения, так 79% детей имеют неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта, которое зависит от нерегулярности ухода и от неумения правильно чистить зубы [38]. У детей с плохой гигиеной кариозный процесс протекает более активно, у них чаще встречаются субкомпенсированная и декомпенсированная формы кариеса. Более 50% случаев всех обращений за амбулаторно-поликлинической помощью связано со стоматологическими заболеваниями и в основном с кариесом зубов и его осложнениями [7, 8]

Распространенность кариеса в среднем по г. Москве составляла 65% у лиц в возрасте 12 лет и 80,2% у подростков 15 лет. Интенсивность кариеса по индексу КПУ колебалась от 1,42 до 5,31 зуба [13]. Распространенность воспалительных заболеваний пародонта среди детей и подростков остается достаточно высокой и достигает в различные возрастные периоды от 30 до 90% [33].

В большинстве европейских стран в последние два десятилетия произошло существенное снижение распространенности кариеса среди детей и подростков [14, 33]. Причина этого явления многообразны, но наиболее значимыми являются: снижение употребления сахара, улучшение качества ухода за зубами и полостью рта, применение фторидсодержащих зубных паст, улучшение организации работы стоматологических служб и развертывание школьных профилактических программ [1, 43].

### **Организация работы в школьных стоматологических кабинетах**

Наиболее важным и слабым звеном в осуществлении профилактики основных стоматологических заболеваний является гигиеническое воспитание подростков, стоматологическая просветительная работа и обучение правилам гигиены полости рта [28, 29, 32]. В нашей стране известен положительный опыт реализации стоматологических программ профилактики у детей и подростков [18, 37]. Тем не менее, в настоящее время в целом программы стоматологической профилактики не имеют четкой организационной, правовой и финансовой основы, а на государственном уровне их регулирование является недостаточным [13, 14, 19, 23]. В условиях рыночной экономики реализация профилактических программ ограничена максимально региональным уровнем, при отсутствии государственной организации и целевого финансирования таких программ [12].

В Советском Союзе имелся большой опыт по оказанию стоматологической помощи детям в школьных стоматологических кабинетах, однако в настоящее время существует реальная угроза гибели школьной стоматологии [19, 37]. Кризис школьной стоматологии заключается в повсеместном закрытии школьных стоматологических кабинетов, что приводит к резкому снижению охвата плановой санацией и диспансеризацией детского населения, росту стоматологической заболеваемости. Основными причинами этого явления является отсутствие соответствующей законодательной базы, сложности проведения лицензирования данных кабинетов, зачастую отсутствие мотивации администрации школ к функционированию на их базе школьных стоматологических кабинетов [9, 10, 19, 24]. Таким образом, в настоящее время особую актуальность приобретает разработка и внедрение школьных стоматологических программ, как наиболее приспособленных к современным условиям и обладающих возможностями задействовать имеющиеся ресурсы школьных стоматологических кабинетов. Существует необходимость разработки четкой схемы и порядка работы, планирования объемов и спектра оказываемой помощи, а также квалифицированной оценки эффективности программы профилактики стоматологических заболеваний у подростков в условиях школьного стоматологического кабинета.

На сегодняшний день работа школьных стоматологических кабинетов осуществляется на основе принципов, предложенных еще в 70-х годах, и видоизменившихся на практике за счет изменения условий работы и финансирования. Основными недостатками существующей модели работы, по мнению ряда авторов, являются [3, 11, 37]:

1. Отсутствие системного подхода – мероприятия осуществляются без четкой схемы диспансеризации и учета экономической эффективности.
2. Оснащение школьных стоматологических кабинетов не позволяет проводить оказание современной высокотехнологичной стоматологической помощи.
3. Отсутствие системы эффективной системы администрирования и контроля качества работы школьного врача стоматолога.
4. Недостаточная выраженность профилактической составляющей в схеме работы: не везде проводятся уроки гигиены в классах, практически не осуществляется профессиональная гигиена полости рта, не регламентировано проведение реминерализующей терапии, герметизации фиссур моляров.
5. Гигиенисты стоматологические практически не привлекаются для работы в школах, не определены функциональные обязанности этих специалистов в реализации школьных лечебно-профилактических программ. В существующих школьных стоматологических кабинетах работа врача-стоматолога, по-прежнему осуществляется по принципу санации полости рта без акцента на профилактику основных стоматологических заболеваний, что повышает стоимость и снижает эффективность работы таких кабинетов. Основным акцентом делается на лечении уже возникшей патологии, причем большое внимание уделяется лечению осложненных форм кариеса, что снижает количество школьников, получающих стоматологическую помощь, и за счет отсутствия рентгенологического контроля и специального оборудования ведет к снижению качества оказываемой помощи.
6. Повсеместно отмечается нехватка кадров, что вызвано снижением престижности работы в школьном стоматологическом кабинете для врача-стоматолога за счет слабого уровня оснащенности кабинетов, снижение профессионального интереса к работе за счет специфики приема, отсутствие возможностей карьерного роста.
7. Деятельность школьного стоматологического кабинета не интегрирована в систему школьного здравоохранения, следствием чего является недостаточность взаимодействия систем образования, здравоохранения и местного самоуправления.

Перечисленные причины кризиса школьной стоматологии не могут быть устранены усилиями врачей-клиницистов или администрацией стоматологических поликлиник, в ведении которых функционируют школьные стоматологические кабинеты. Однако и в современных условиях можно выделить направления совершенствования оказания стоматологической помощи подросткам в условиях школьного стоматологического кабинета, которые и были определены в ходе настоящего исследования по разработке и внедрению программы профилактики стоматологических заболеваний.

Основные этапы работы школьного стоматологического кабинета включают в себя следующее [9, 10, 19, 37]: 1) разработку организационной схемы функционирования школьного стоматологического кабинета (основные принципы работы школьного кабинета); 2) составление и реализацию плана эпидемиологических мероприятий с целью изучения состояния стоматологического здоровья подростков; 3) составление лечебно-профилактической программы; 4) подготовку кадров и необходимой документации для реализации лечебно-профилактических мероприятий.

Принципы работы школьного стоматологического кабинета: приоритет профилактических мероприятий; широкое привлечение специалистов среднего звена – гигиенистов стоматологических, что позволяет значительно снизить себестоимость реализации лечебно-профилактических программ; сокращение объема оказываемых лечебных мероприятий — лечение кариеса постоянных зубов (устранение из видов деятельности лечения пульпита и периодонтита постоянных зубов, как наиболее высококвалифицированного вида деятельности) [11, 14, 21, 22, 35].

Основные цели школьной лечебно-профилактической программы: 1) повышение уровня санитарной грамотности подростков; 2) снижение интенсивности и распространенности кариеса и его осложнений; 3) увеличение численности группы подростков, не имеющих кариеса; 4) снижение распространенности и степени тяжести заболеваний пародонта; 5) уменьшение распространенности зубочелюстных аномалий [4, 5, 11, 23].

Программы профилактики стоматологических заболеваний у подростков в условиях школьного стоматологического кабинета включают следующие этапы [38, 40, 41]:

1. Оценка стоматологического статуса подростков в условиях школьного стоматологического кабинета и нуждаемость в стоматологической помощи: распространенность и интенсивность кариеса; распространенность и интенсивность заболеваний пародонта; гигиеническое состояние полости рта.
2. Разработка стоматологической профилактической программы.
3. Внедрение стоматологической профилактической программы.
4. Оценка реализации и эффективности стоматологической профилактической программы.

На первом этапе приводится ситуационный анализ стоматологической заболеваемости подростков [2, 13, 14]. Ситуационный анализ включает в себя: 1) Определение стоматологической заболеваемости подростков: распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний. 2) Сбор, обработка, анализ статистических данных. 3) Оценку состояния окружающей среды (содержание фтора в питьевой воде, климато-географические особенности, экологическая ситуация в регионе) по отчетам городской санитарно-эпидемиологической службы.

На основании данных первичного обследования пациентов (подростков) определяют распространенность и интенсивность стоматологических заболеваний. Затем составляется план лечебно-профилактических мероприятий, который может включать: обучение гигиеническим навыкам; санацию полости рта, герметизацию фиссур, профессиональную чистку зубов, консультация ортодонта, консультацию хирурга, консультация других специалистов, профосмотры 1-3 раза в год.

Для оценки эффективности работы школьного стоматологического кабинета ряд авторов рекомендуют следующие критерии: увеличение числа детей с интактными зубами (снижение распространенности кариеса); снижение интенсивности кариеса постоянных зубов; снижение осложненных форм кариеса постоянных зубов; сокращение числа удаленных постоянных зубов; снижение распространенности заболеваний пародонта; уменьшение количества сектантов пародонта, имеющих признаки поражения; снижение значения гигиенического индекса; улучшение санитарной грамотности школьников [10, 17, 37, 38].

### **Индивидуальная и профессиональная гигиена рта у детей и подростков**

В первое же посещение оценивается качество гигиены полости рта, состояние зубочелюстной системы, личностные особенности подростка и другие факторы, влияющие на эффективность профилактических мероприятий. Проводится окрашивание зубного налета, определяется гигиенический индекс по Грину-Вермиллиону, РМА. Затем с подростком проводят беседу о правилах индивидуальной гигиены полости рта, дают рекомендации по чистке зубов, выбору зубной щетки и зубной пасты, обучают пользоваться флоссами.

Индивидуальная гигиена полости рта – тщательное и регулярное удаление индивидуумом отложений с поверхности зубов и десен с помощью различных гигиенических средств и предметов [15, 30, 32, 34].

Одним из основных средств гигиены полости рта являются зубные пасты. В настоящее время зубные пасты являются наиболее распространенными средствами ухода за полостью рта. Зубные пасты представляют собой суспензию частиц порошка в сплошной жидкой фазе. Дисперсной фазой в них являются абразивные вещества, структурообразователи и другие наполнители, нерастворимые в дисперсной среде – геле, содержащем поверхностно-активные вещества, биологически активные добавки, ароматизаторы, консерванты и другие компоненты. Дисперсная фаза предназначена для механической и химической обработки поверхности зубов: дисперсная среда обеспечивает транспорт активных добавок в твердые ткани зубов и слизистую оболочку полости рта [1, 33]. Соотношение компонентов зубной пасты определяют ее свойства, назначение, механизм действия и эффективность. Зубные пасты выпускаются в виде крема, геля или пасты, или жидкой пасты.

Лечебно-профилактические зубные пасты кроме известных компонентов содержат биологически активные добавки: витамины, экстракты, настои лекарственных растений, соли, микроэлементы, ферменты. Лечебно-профилактические зубные пасты предназначены как для повседневного ухода за полостью рта с профилактической и гигиенической целью, так и для целенаправленной профилактики кариеса зубов, заболеваний пародонта, некариозных поражений, заболеваний слизистой оболочки полости рта [8, 42].

Противокариозные зубные пасты укрепляют минеральные ткани зуба и предупреждают образование зубного налета. Это достигается путем введения в состав зубных паст соединений фтора, фосфора и кальция. Из соединений фтора в зубных пастах используют монофторфосфат натрия, фторид натрия, фторид олова, органические фторсодержащие соединения (например, «Blend-a-med», «Colgate» содержат фторид натрия). При создании фторсодержащих зубных паст большое внимание уделяется концентрации в них фтора. Ряд авторов полагают, что для насыщения твердых тканей зуба ионами фтора необходимо использовать слабые концентрации фтора, не превышающие 2% в тубе. Эффективно действуют зубные пасты, содержащие 1-3 мг фтора в 1 г пасты. Исследования кариеспрофилактического действия фторсодержащих зубных паст показали, что их применение снижает прирост кариеса у детей на 15-35% [1]. Противокариозное действие зубных паст объясняется, прежде всего, тем, что фториды, применяемые местно, увеличивают резистентность эмали к неблагоприятным воздействиям. Проникновение фтора в структуру эмали создает более прочную систему фторапатита, способствует фиксации фосфорно-кальциевых соединений в твердых тканях зуба, кроме того, препараты фтора подавляют рост микрофлоры мягкого зубного налета. Наиболее активно противокариозное действие фтора и паст содержащих его проявляется в период созревания эмали зубов в детском возрасте.

Подросткам рекомендуется пользоваться мануальной зубной щеткой с небольшой головкой, синтетической щетиной средней жесткости и закругленными кончиками щетинок. Менять щетку нужно один раз в три месяца или чаще, при первых признаках износа щетины. Например, у зубных щеток «Oral-B» индикация степени износа щетины определяется путем обесцвечивания окрашенных специальным красителем щетинок. Высокой очищающей эффективностью обладают электрические зубные щетки. Для удаления зубного налета из наиболее труднодоступных контактных поверхностей соседствующих зубов следует пользоваться зубными нитями (флоссами). Для очистки брекет-систем, рекомендуется «Super floss» (суперфлосс) – нить, состоящая из трех частей: твердого волокна для подведения под различные конструкции, широкого «губчатого» волокна для удаления налета и остатков пищи и обычного флосса для очистки нормальных межзубных промежутков. Клинически подтверждено, что суперфлосс удаляет на 60% налета больше, чем обычная зубная нить [42].

Ополаскиватель является необходимым дополнением к ежедневной чистке зубов щеткой и нитью. 0,05% цетилпиридин-хлорида значительно уменьшает образование зубного налета. Фторид натрия (0,05%) обеспечивает защиту от образования кариеса, установлено, что содержание фторида натрия в ополаскивателе снижает риск возникновения кариеса на 40% больше, чем только чистка зубов, даже с пастой, содержащей фтор [1, 5, 33]. Хорошим противокариозным эффектом обладает эликсир «Sensitive», содержащий в своем составе фторид олова. Ополаскиватель «Лесной бальзам» содержит экстракты лекарственных трав и природные биооксиданты, его рекомендуют при катаральном гингивите у подростков.

Профессиональная гигиена полости рта – регулярный комплекс мероприятий, проводимых стоматологом (или гигиенистом), направленный на предотвращение развития кариеса и заболеваний пародонта и включающий профессиональную чистку зубов, а также контролируемую индивидуальную гигиену полости рта (оценку гигиенического состояния полости рта, стоматологическое просвещение с созданием мотивации соблюдения профилактических процедур, подбор индивидуальных методов и средств гигиены полости рта, контроль эффективности гигиенических мероприятий), применение минерализующих составов [15, 29]. Проводя профессиональную чистку зубов, для снятия мягких назубных отложений используют торцевые циркулярные щетки, которые изготовлены из натуральной или искусственной щетины. Используют разные по форме щетки: круглые, цилиндрические и конусовидные, которые применяют совместно с пастой, предназначенной для профессионального применения «Полидент» (Владива) с угловым наконечником для микромотора, используют также резиновые полировочные колпачки с пастой для профессиональной гигиены «Clinpro Prophy Pasta» (3M ESPE). Резиновые полировочные колпачки и головки предназначены для обработки плоских поверхностей и бугров зуба. В области межзубных промежутков удаление мягкого налета проводится с помощью полировальных полимерных полосок-штрипсов или плоских флоссов. Удаление твердых назубных отложений у подростков осуществляется ручными инструментами с последующей полировкой поверхности зубов. Существенным недостатком профессиональной гигиены полости рта является полное или частичное удаление поверхностного слоя тканей зуба, насыщенного минералами и фтором [15, 26, 29], может появиться также повышенная чувствительность зубов на все виды раздражителей, поэтому поверхность зубов должна обрабатываться минерализующими составами. Компания «DRC» в качестве профессиональной системы минерализации зубов разработала высокоадгезивный гель «R.O.C.S. Medical Minerals», содержащий глицерофосфат кальция, хлорид магния и ксилит. Гель назначают в виде аппликаций

(можно применять в домашних условиях). Эффективно также покрывать поверхность зубов фторсодержащими препаратами: «Clinpro White Wornish» (3M ESPE), «Глуфторед» (Владмива), Са-фосфорным гелем «Беллагель» (Владмива).

### **Распространенность и интенсивность кариеса зубов у детей и подростков в различных регионах России**

Установлено, что кариес возникает в основном на зубах в области фиссур и ямок и составляет у подростков 84%, а на аппроксимальных поверхностях зубов – 16%. Поэтому профилактика фиссурного кариеса является ведущей в комплексной программе профилактики данного заболевания. Жевательная поверхность верхних моляров прорезывается через 30-40 дней от начала появления первых бугров, а нижних – через 40-50 дней. Длительность прорезывания 16 и 26 зубов составляет 1,5-2,5 года, а 36-46 зубов 1-2 года [20, 32, 33]. Длительность прорезывания постоянных моляров в среднем 2 года, и этот факт объясняет повышенную поражаемость кариесом. Первые моляры начинают прорезываться у детей в возрасте 5 лет, а заканчиваются в 7 лет. Как раннее, так и позднее прорезывание зубов повышает риск возникновения кариеса. У детей с ускоренным прорезыванием зубов отмечается снижение структурно-функциональной резистентности эмали, а также минерализующего потенциала ротовой жидкости (на 31%) при увеличении активности каталазы, усиленной продукции малонового альдегида [5, 20, 32, 33]. Таким образом, создаются условия для большей поражаемости зубов кариесом. Фактором, определяющим возникновение кариеса, являются не столько сроки, сколько степень прорезывания зуба.

Распространенность и интенсивность кариеса в области фиссур первых и вторых постоянных моляров, а также постоянных премоляров отличается в различных регионах страны и зависит от содержания фторида в питьевой воде [2, 14, 27]. При оптимальных концентрациях фторида в питьевой воде идет более полноценная первичная и вторичная минерализация зубов, а фиссуры в этих условиях формируются более широкими, открытыми и меньше подвержены кариесу [30, 31, 33], поэтому профилактика кариеса постоянных зубов должна начинаться с момента прорезывания зуба и наиболее интенсивно проводиться до наступления полной окклюзии с зубом-антагонистом.

Большое значение придается форме и глубине фиссур, как фактору, способствующему поражению зубов кариесом. Широкие фиссуры, хорошо поддающиеся очищению зубной щеткой и самоочищению за счет тока слюны, встречаются лишь в 30-40% наблюдений.

Размеры, глубина и форма фиссур жевательных зубов вариабельны. Фиссуры могут располагаться в пределах эмали, а иногда достигать дентина (8%). Наименьшую глубину имеют бороздки в первых премолярах на нижней челюсти, а наибольшую – в молярах также на нижней челюсти [30, 31, 33]. Большую роль в увеличении распространенности фиссурного кариеса зубов играет сложность его диагностики. Феномен «застревания зонда» в качестве диагностического теста ненадежен, поскольку зонд может застревать в узких и глубоких фиссурах, не пораженных кариесом. В премолярах могут встречаться мелкие и открытые бороздки или узкие, доходящие до половины толщины эмали. В молярах чаще встречаются глубокие и пигментированные фиссуры, доходящие почти до дентина. В таких фиссурах зонд может застрять, хотя они и не поражены кариесом [5, 26]. Л.П. Кисельникова разработала следующие клинические критерии для оценки исходного уровня минерализации зубов на основе электрометрии [14].

Для улучшения качества осмотра фиссур и кариозных полостей у подростков применяют метод трансиллюминации с помощью зеркала с подсветкой «LUMIEST» -оранжевый свет (Geosoft). Для этой цели используют также «LED актив 05». Метод трансиллюминации позволяет также выявить трещины эмали и оценить состояние тканей зуба вокруг ранее наложенных пломб. Дополнительным методом диагностики фиссурного кариеса является метод объективного анализа оптической плотности тканей зуба с помощью прибора «Kavo Diagnodent» (Kavo) [6, 26].

Герметизация фиссур у детей – это метод первичной профилактики кариеса зубов у детей, который заключается в изоляции фиссуры в период созревания эмали путем создания физического барьера, который предотвращает попадание в ретенционные участки эмали микроорганизмов полости рта и конечных продуктов их жизнедеятельности, способных вызвать деминерализацию [4, 16, 30, 31, 38, 39]. Эффективность метода по данным ВОЗ, составляет 14-90% [4]. Ряд зарубежных авторов в своих исследованиях сравнивают эффективность применения различных материалов для герметизации фиссур, а также пломбирования небольших полостей, находящихся вне окклюзионной нагрузки у детей [44-46]. Azarpazhooh A., Main P.A. (2008) на основании анализа публикаций по этой теме, дают рекомендации по применению герметиков у детей, в частности предлагают использовать силанты в течение 4 лет после прорезывания зуба [44]. Есть сведения, что данный метод не достаточно эффективен у детей с высоким риском развития

кариеса и необходимо его сочетание с другими известными профилактическими методиками [45]. S. Singh и R.K. Pandey (2011) рекомендуют шире применять наноккомпозиты для запечатывания фиссур, так как они проникают в фиссуры на большую глубину, чем классические силанты и жидкотекучие композиционные материалы [50]. При наличии в составе герметика фторидов они оказывают реминерализующее действие на эмаль в области фиссуры, а также бактерицидное действие на *Str. mutans* [16, 30, 31, 37, 39, 46].

### **Результаты исследований эффективности внедрения комплексной программы профилактики основных стоматологических заболеваний в школьных стоматологических кабинетах**

О.А. Багдасаровой (2009) было установлено, что стоматологическая заболеваемость детского населения уменьшилась благодаря внедрению комплексной программы профилактики основных стоматологических заболеваний [3]. Мониторинг стоматологической заболеваемости, проводимый в городе Самаре с 1986 по 2005 гг., выявил: интенсивность кариеса постоянных зубов по индексу КПУ зубов снизилась у детей 6-летнего возраста с  $0,67 \pm 0,06$  до  $0,3 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$ ), у 12-летних – с  $3,86 \pm 0,18$  до  $2,3 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ), у 15-летних – с  $5,3 \pm 0,15$  до  $2,9 \pm 0,13$  ( $p < 0,05$ ); редукция прироста интенсивности кариеса зубов составила, соответственно, 60,1%, 40,4% и 45,3% при росте количества детей со здоровыми зубами в 6 лет с 33,7% до 81,2%; в 12 лет – с 12,3% до 30,4% и у 15-летних подростков с 10,4% до 22%. Распространенность заболеваний пародонта в возрасте 15 лет уменьшилась с 94,4% до 43,7% при увеличении количества секстантов со здоровым пародонтом с  $1,23 \pm 0,6$  до  $3,8 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ) [3].

С.В. Западаева (2009) показала высокую эффективность предложенной модели работы школьного стоматологического кабинета с приоритетным профилактическим направлением. Показатели распространенности кариеса за 5 лет внедрения программы у 12-летних учеников снизились с 90 до 48-53%, а средние показатели интенсивности кариеса по КПУ снизились с 3,47 до 2,35-1,27 [9].

С.С. Шевченко (2010) считает, что в результате участия гигиениста стоматологического в программе профилактики в школе в группе 12-летних детей через 5 лет редукция прироста кариеса составила 75%, число здоровых детей (с интактными зубами) увеличилось в 5 раз (с 10 до 47,22%), улучшение уровня гигиены произошло в 2,4 раза (ИГР-У с  $0,87 \pm 0,10$  до  $0,37 \pm 0,09$ ), число детей со здоровым пародонтом в течение 2 лет увеличилось на 44% (с 52 до 96%), распространенность дентофобии снизилась с 60% до 0%, что свидетельствует о высокой эффективности программы [9].

Разработанная и апробированная программа профилактики кариеса зубов в школьных стоматологических кабинетах обеспечила достижение медико-социальной эффективности, выразившейся в снижении интенсивности и распространенности кариеса зубов во всех ключевых группах школьников (6 лет, 12 лет, 15 лет) за анализируемый период с 2010 по 2013 гг., а именно в 1 группе на 0,8%; во 2 группе на 0,64 и 2,6%; в 3 группе на 1,3 и 7,5% [43]. Основываясь на результатах проведенного исследования, экономическая эффективность профилактики кариеса зубов у школьников способом фтористого полоскания оценивается как положительная в контрольных группах 15-летних и 12-летних школьников. Однако экономический эффект от профилактики в контрольной группе 6-летних детей проявится в будущем, при достижении ими 12 лет и оценки показателей.

Пятилетние результаты реализации лечебно-профилактической программы (Хошевская И.А., 2009) показали ее высокую медицинскую эффективность: улучшилось гигиеническое состояние полости рта (на 27,78% у 12-летних детей и на 52,17% у 17-летних); снижение интенсивности заболеваний пародонта (на 40,85% и 68,47% соответственно); уменьшение интенсивности кариеса постоянных зубов (на 57,6% и 32,40% соответственно). Среди пациентов, участвующих в программе, за период наблюдения определено выраженное снижение общего количества детей с осложненными формами кариеса (на 82,32%), а показатель интенсивности осложненных форм кариеса уменьшился в 12 раз – от 0,45 до 0,037 [38].

### **Заключение**

В настоящее время разработка и внедрение школьных стоматологических программ профилактики основных стоматологических заболеваний является очень актуальной. Необходимо разработать четкую схему последовательности проведения мероприятий, планирования объемов и критериев оценки эффективности школьных профилактических программ, включения гигиениста стоматологического и врача-стоматолога детского и внедрения инновационных технологий и

рекомендаций. Должны быть клинически апробированы новые подходы к оказанию лечебно-профилактической помощи подросткам в условиях школьного стоматологического кабинета. По нашему мнению должна быть создана новая концепция школьной стоматологии в Российской Федерации, отвечающая современным реалиям.

Таким образом, по данным большинства авторов разработанные программы профилактики стоматологических заболеваний в школьных стоматологических кабинетах были эффективными и позволили улучшить качество оказания стоматологической помощи детям, но в настоящее время в литературе имеются лишь единичные данные об эффективности аналогичных программ у подростков и проблема нуждается в дальнейшем изучении.

## Литература

1. Акторен О., Туна-Инс Е.Б. Профилактика кариеса: новые подходы к терапии // Клиническая стоматология. – 2015. – №1. – С. 16-19.
2. Алексеева И.А., Кисельникова Л.П. Состояние питания и поражаемость кариесом у детей подросткового возраста // Институт стоматологии. – 2012. – №4. – С. 74-75.
3. Багдасарова О.А. Выбор рациональной системы профилактики кариеса зубов у детей школьного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2009. – 26 с.
4. Велбури Р., Раадал М., Лиджидакис Н.А. Руководящие указания Европейской академии детской стоматологии (EAPD) по использованию герметиков для гипоплазии эмали зубов в виде ямок и для фиссур // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – №2. – С. 3-8.
5. Детская стоматология / под ред. Р.Р. Велбури, М.С. Даггала, М.-Т. Хози; пер. с англ. под ред. Л.П. Кисельниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 456 с.
6. Доценко А.В. Комплексный подход к профилактике кариеса постоянных зубов у детей 6-8 лет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 2015. – 30 с.
7. Жугина Л.Ф., Жарницкий А.И. Эффективность зубных паст R.O.C.S. в профилактике хронических гингивитов у младших школьников // Стоматологический журнал. – 2015. – №4. – С. 294-296.
8. Журбенко В.А., Саакян Э.С. Гигиена полости рта как метод профилактики заболеваний пародонта // Актуальные проблемы и достижения в медицине: Мат. Международной научно-практической конференции. – Самара, 2015. – С. 152-154.
9. Западаева С.В. Возможности реализации профилактического направления в системе школьной стоматологии в современных условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2009. – 24 с.
10. Западаева С.В., Аврамова О.Г., Колесник А.Г. Состояние «школьной стоматологии» в некоторых регионах России // Стоматология. – 2011. – №3. – С. 16-20.
11. Зыкин А.Г. Оптимизация методов профилактики стоматологических заболеваний у детей младшего школьного возраста и подростков // Проблемы стоматологии. – 2014. – №3. – С. 54-56.
12. Кисельникова Л.П. Современная концепция школьной стоматологии (7 лет от постановки проблемы до ее реализации) // Институт стоматологии. – 2007 – № 3. – С. 28-31.
13. Кисельникова Л.П., Фадеева Е.Н., Зуева Т.Е. и др. Программа профилактики стоматологических заболеваний в организованных детских коллективах // Маэстро стоматологии. – 2008. – №4. – С. 88-93.
14. Кисельникова Л.П., Зуева Т.Е., Алибекова А.А. и др. Стоматологическая заболеваемость дошкольников и школьников г. Москвы // Образование, наука и практика в стоматологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2011. – С. 70-71.
15. Кузьминская О.Ю., Рутковская Л.В., Малышева Е.А. Современные аспекты патогенетической профилактики кариеса зубов у детей // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2012. – №1. – С. 48-51.
16. Кузьминская О.Ю., Евневич Е.П., Доценко А.В. Минимальное препарирование твердых тканей зубов как этап лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний у детей // Новое в стоматологии. – 2009. – №1. – С. 69-71.
17. Леус П.А., Деньга О.В., Калбаев А.А. и др. Европейские индикаторы стоматологического здоровья детей школьного возраста // Стоматология детского возраста и профилактика (РФ). – 2013. – №12(47). – С. 3-9.
18. Лунёва Н.А. Влияние дополнительной образовательной программы на повышение стоматологического здоровья старшеклассников // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2009. – №4. – С. 14-16.
19. Максимова О.П. Стоматология детского возраста на современном этапе // Клиническая стоматология. – 2012. – №3. – С. 38-41.
20. Минченя О.В., Кленовская М.И. Комплексная оценка факторов риска развития кариеса зубов у 12-летних детей // Стоматологический журнал. – 2013. – №1. – С. 33-35.

21. Тё И.А., Лошакова Л.Ю., Тё Е.А. Методические рекомендации по формированию стандартов профилактики основных стоматологических заболеваний. – Кемерово, 2014. – 32 с.
22. Муравьянникова Ж. Г. Стоматологические заболевания и их профилактика. – Ростов на Дону, 2007. – 448 с.
23. Нагоева М.М. Улучшение качества жизни у детей как критерий эффективности образовательных программ профилактики стоматологических заболеваний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.
24. Орехова Л.Ю., Кудрявцева Т.В., Чеминава Н.Р. Проблемы стоматологического здоровья у лиц молодого возраста (обзор литературы) // Пародонтология. – 2014. – №2. – С.3-5.
25. Положенцева А.И., Ширинский В.А. Влияние питания и загрязнения атмосферного воздуха на стоматологическую заболеваемость // Казанский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С.502-505.
26. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 928 с.
27. Проняева А.И. Влияние неблагоприятных факторов среды на возникновение системной гипоплазии эмали постоянных зубов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 24 с.
28. Саакян Т.Ш. Обоснование профилактики стоматологических заболеваний у детей в период полового созревания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.
29. Саакян Э. С., Журбенко В. А. Профилактика в стоматологии – основные ее направления и пути решения // Молодой ученый. – 2015. – №10. – С. 450-454.
30. Степанова Т.С. Оптимизация диагностики, лечения, профилактики кариеса в области фиссур постоянных зубов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2011. – 24 с.
31. Степанова Т.С., Кузьминская О.Ю. Опыт применения классических стеклоиономерных цементов для инвазивной герметизации фиссур постоянных зубов у детей // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – №2. – С. 15-18.
32. Сунцов В.Г., Волошина И.М. Ведущие факторы риска формирования кариеса у школьников // Российский педиатрический журнал. – 2010. – №1. – С. 55-58.
33. Хоменко Л.А., Кисельникова Л.П. Терапевтическая стоматология детского возраста. – К.: Книга-плюс, 2013. – С. 231-248.
34. Терехова Т.Н., Наумович Д.Н. Современные подходы к профилактике основных стоматологических заболеваний при ортодонтическом лечении // Современная стоматология. – 2007. – №4. – С. 15-19.
35. Флейшер Г.М. К вопросу организации гигиенического обучения и стоматологического просвещения среди детского населения России // Дентал Юг. – 2010. – №81. – С.58-60.
36. Хоменко Л.А., Дуда О.В. Стоматологический и иммунный статус детей с хроническими соматическими заболеваниями // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2013. – №4. – С. 57-60.
37. Хоцевская И.А. Организация и принципы работы школьного стоматологического кабинета в современных условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 26 с.
38. Хоцевская И.А. Особенности формирования мотивации врачей-стоматологов и пациентов к применению микроинвазивного лечения кариеса в стадии пятна // Клиническая стоматология. – 2012. – №3. – С.4-7.
39. Хроменкова К.В., Гологалова Н.В., Морезова Н.В. Эффективность использования силантов для герметизации фиссур постоянных зубов // Институт стоматологии. – 2013. – №2. – С.42-43.
40. Шевченко С.С. Роль гигиениста стоматологического в реализации программ профилактики в организованных детских коллективах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 22 с.
41. Шевченко О.В. Модель областной программы первичной профилактики основных стоматологических заболеваний // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – №3. – С. 8-11.
42. Улитовский С.Б. Гигиенические предпосылки развития гингивита у детей и подростков, находящихся на ортодонтическом лечении // Новое в стоматологии. – 2003. – №8. – С. 41-42.
43. Эрк А.А. Научное обоснование совершенствования стоматологической помощи школьникам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 22 с.
44. Azarpazhooh A., Main P.A. Pit and fissure sealants in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review // Journal Canada Dental Association. – 2008. – V.74, N2. – P. 171-177.
45. Hiiri A., Ahovuo-Saloranta A., Nordblad A., Mäkelä M. Pit and fissure sealants versus fluoride varnishes for preventing dental decay in children and adolescents // Cochrane Database Systematic review. – 2010. – V.17, N3. – P. 220-224.
46. Namrata Patil, Shantanu Choudhari, Sadanand Kulkarni, Saurabh R. Joshi. Comparative evaluation of remineralizing potential of three agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study // Journal of Conservative Dentistry. – 2013. – V.16, N2. – P.116-120.
47. O'Reilly M.T, De Jesús Viñas J., Hatch J.P. Effectiveness of a sealant compared with no sealant in preventing enamel demineralization in patients with fixed orthodontic appliances: a prospective clinical trial // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedist. – 2013. – V.143, N6. – P.837-844.

48. Plonka K.A., Pukallus M.L., Holcombe T.F. et al. Randomized controlled trial: a randomized controlled clinical trial comparing a remineralizing paste with an antibacterial gel to prevent early childhood caries // International Journal of Pediatric Dentistry. – 2013. – V.35, N1. – P. 8-12.
49. Torlakovic L., Olsen I., Petzold C. et al. Clinical color intensity of white spot lesions might be a better predictor of enamel demineralization depth than traditional clinical grading // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedist. – 2012 – V.142, N2. – P. 191-198.
50. Singh S., Pandey R.K. An evaluation of nanocomposites as pit and fissure sealants in child patients // Journal of Indian Society of Pedodontic and Preventive Dentistry. – 2011. – V.29, N4. – P. 294 -299.

### **Информация об авторах**

*Шапмурина Виктория Рудольфовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета дополнительного профессионального образования Смоленского государственного медицинского университета. E-mail: shahmurina@yandex.ru

*Каргина Анна Сергеевна* – ассистент кафедры терапевтической стоматологии Смоленского государственного медицинского университета. E-mail: stepanova100@yandex.ru

*Мишутина Ольга Леонидовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета дополнительного профессионального образования Смоленского государственного медицинского университета. E-mail: mishuti@yandex.ru

## ПАТЕНТЫ, ИЗОБРЕТЕНИЯ, ОТКРЫТИЯ

УДК 617-089:616-073

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ФУНКЦИОНИРУЮЩЕЙ ЖИДКОСТИ В ТКАНЯХ МЕТОДОМ ЭДЕМОМЕТРИИ**

© Казушич В.Л., Карман А.Д.

*Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83*

*Резюме:* целью исследования явилась разработка способа определения количества функционирующей жидкости в тканях методом эдемометрии. Для этого при выполнении эдемометрии определяют изначальный объем тканей, сдавленных браншами эдемометра. По окончании исследования повторно определяют объем тканей между браншами эдемометра. Разница объема тканей будет документировать количество выдавленной жидкости. Это позволяет быстро, неинвазивно и точно определить количество жидкости в определенном объеме тканей, отнести его к общей массе исследуемых тканей и получить важный показатель содержания жидкости в тканях. Результаты: разработан простой, доступный, неинвазивный и точный способ определения содержания жидкости в тканях. Выводы: эдемометрия позволяет определить количество функционирующей жидкости в определенном объеме тканей, оценивать степень гидратации тканей и на основании этих данных оптимизировать диагностику и коррекцию лечебных мероприятий.

*Ключевые слова:* эдемометр, эдемометрия, количество жидкости в тканях, выдавливание жидкости.

**DETERMINATION OF THE QUANTITY OF OPERATING FLUID IN TISSUES BY THE METHOD OF EDEMOMETRY**

Kazushchik V.L., Karman A.D.

*Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Av., 83*

*Summary:* the aim of the study was to develop a method for determining the number of functional fluid in the tissues by the method of edemometry. To do this, carrying out edemometry the doctor should determine the original tissue volume, muffled with the jaws of edemometer. At the end of the study the tissue volume between the jaws of edemometer is assessed again. The difference of tissue volume will document the amount of squeezed fluid. This allows you to quickly, noninvasively and accurately determine the amount of fluid in a certain volume of tissue, to compare it with the total mass of the investigated tissues that is an important indicator of the content of fluid in the tissues. Results: a simple, affordable, non-invasive and accurate method of determining the content of fluid in the tissues was developed. Conclusions: edemometry allows you to define the number of functioning fluid in a specific volume of tissue, to assess the degree of hydration of the tissues and on the basis of these data to optimize the diagnosis and correction of therapeutic measures.

*Key words:* edemometer, edemometry, the amount of fluid in the tissues, squeezing fluid

**Введение**

Существующие методы позволяют исследовать микроархитектонику сосудистого русла и структуру тканей, но не позволяют определить физиологические процессы, происходящие в микроциркуляторной среде в норме и при различной патологии [1, 3, 5, 6, 10, 11].

Методика эдемометрии [7, 8] позволяет определять многие функциональные параметры микроциркуляции: степень гидратации тканей, интегральное микроциркуляторное давление, индекс притока-оттока, и др.

Исследование [2] внутренних органов животных (печень, селезенка, поджелудочная железа, большой сальник, прямая мышца живота, легкое, ушко правого предсердия) подтвердило

положение о том, что в основе эдемометрии лежит выдавливание жидкости из тканей, сдавленных браншами эдемометра. На основании этих исследований возникла мысль о возможности определения количества жидкости в тканях. Это потребовало выполнения специального исследования для улучшения диагностики заболеваний и лечения пациентов. В клинике часто возникает необходимость определения количества жидкости в тканях [4]: для обоснования режима питания, для оптимизации инфузионной терапии и контроля эффективности лечения. Эти данные необходимы так же для выполнения научных исследований в области водного обмена.

Эдемометрия дает не косвенную информацию о гидратации тканей, а выдавливает определенный объем жидкости из исследуемых тканей. Это послужило основой и поводом для разработки способа определения количества функционирующей воды в тканях.

Целью исследования явилась разработка способа определения количества функционирующей жидкости в тканях методом эдемометрии.

## Методика

Основной задачей исследования стала разработка способа определения количества функционирующей жидкости в исследуемых тканях. Сам факт выдавливания жидкости из сдавленных эдемометром тканей установлен клиническими наблюдениями и подтвержден экспериментально. Этот вопрос не требует специального исследования, как и то, что при эдемометрии выдавливается только функционирующая вода; выдавливание жидкости осуществляется при эдемометрии, что позволяет взять этот метод за основу разработки способа. Важно при этом учесть необходимость выполнения полной эдемометрии с компрессионной (турникетной) пробой; исходная позиция для исследования такова, что выдавливание жидкости из сдавленных аппаратом тканей составляет известное явление (выдавливается только функционирующая вода) и, наконец, есть апробированный метод эдемометрии, осуществляющий выдавливание жидкости из тканей; в такой ситуации необходимо выяснить: а) объем тканей между браншами эдемометра до выполнения эдемометрии; б) объем тканей между браншами эдемометра после выполнения эдемометрии; в) вычислить разницу объема тканей до эдемометрии и после ее выполнения.

При выполнении расчета количества выдавленной жидкости необходимо придерживаться правила сохранения единиц измерения –  $\text{мм}^3$ , мл или  $\text{см}^3$ .

Определение количества выдавленной из тканей жидкости проведено у 12 здоровых лиц 30-50 летнего возраста и у 12 пациентов соответствующего возраста с деструктивными формами острого калькулезного холецистита. Необходимые для исследования данные определяли следующим образом. Объем тканей между браншами эдемометра до исследования рассчитывали по формуле:

$$V_{\text{ткани}} = S \times h_1 \text{ (мм}^3\text{)}, \text{ где:}$$

$V_{\text{ткани}}$  – объем тканей,  $\text{мм}^3$ ;

$S$  – площадь бранш эдемометра,  $S = \pi r^2 = 3,14 \times 7,5 \times 7,5 = 176,6 \text{ мм}^2$ ;

$h_1$  – высота столбика ткани, сдавленной браншами эдемометра до исследования, мм.

Объем тканей между браншами эдемометра после эдемометрии высчитывали по той же формуле, только вместо  $h_1$  использовали  $h_2$  (высота столбика ткани после выдавливания жидкости). Определение количества выдавленной жидкости рассчитывали из разницы значений первого и второго объемов.

Практическая реализация предложенного способа осуществлялась умножением разницы высоты столбика тканей между браншами эдемометра до и после эдемометрии на площадь этого столбика. Формула для определения количества выдавленной жидкости будет выглядеть так:

$$V_{\text{выд. жидк.}} = 176,6 \times (h_1 - h_2) \text{ мм}^3$$

При помощи эдемометра определяли высоту столбика тканей ( $h_1$ ), зажатых между его браншами. Эту величину в дальнейшем использовали для расчета исходного объема тканей. Выполняли эдемометрию в полном объеме (с компрессионной пробой) и в конце исследования определяли высоту столбика сдавленных тканей ( $h_2$ ) после выдавливания из них жидкости во время исследования.

Результаты обрабатывались параметрическим статистическим методом с определением среднего арифметического и критерия Стьюдента.

## Результаты исследования и их обсуждение

Для конкретизации изложенной информации предлагаем клинический пример определения количества жидкости, выдавленной при эдемометрии из первого межпальцевого промежутка кисти у здорового мужчины 27 лет. При выполнении эдемометрии определены:  $h_1$  – высота столбика тканей между браншами эдемометра до исследования – 8 мм;  $h_2$  – высота столбика тканей между браншами эдемометра после выдавливания жидкости – 6 мм.

$$V_{\text{выд. жидк.}} = 176,6 \times (h_1 - h_2) = 176,6 \times (8 - 6) = 353,2 \text{ мм}^3$$

У конкретного испытуемого количество выдавленной жидкости из тканей составило  $353,2 \text{ мм}^3$ , или  $0,35$  мл.

Практическая реализация предложенного способа проста – достаточно провести эдемометрию, определить  $h_1$  и  $h_2$ , умножить их разницу на 176,6 и перевести кубические миллиметры в миллилитры.

В табл. 1 представлены результаты исследования здоровых испытуемых (12 человек) и 12 пациентов с деструктивными формами острого калькулезного холецистита, у которых эдемометрией определено количество жидкости в тканях.

Таблица 1. Количество функционирующей жидкости в тканях у здоровых испытуемых и у пациентов с острым калькулезным холециститом

Показатель	Здоровые испытуемые (n=12)	Пациенты с острым калькулезным холециститом (n=12)
$h_1$ , мм	$5,4 \pm 1,5$	$6,5 \pm 1,9$
$h_2$ , мм	$3,2 \pm 1,1$	$3,6 \pm 1,3$
$V_{\text{выд. жидк.}} \text{ мм}^3$ (мл)	$388,5 \pm 42,7$ ( $0,39 \pm 0,043$ )	$512,14 \pm 56,8$ ( $0,51 \pm 0,057$ )

Из таблицы видно, что эдемометрия позволила определить количество выдавленной из тканей первого межпальцевого промежутка кисти –  $0,51$  мл функционирующей жидкости и зафиксировать гипергидратацию тканей у пациентов с острым калькулезным холециститом. Необходимо подчеркнуть, что показатели эдемометрограммы не зависят от высоты столбика тканей, сжатых браншами эдемометра [9], значение имеет разница  $h_1 - h_2$ , и, соответственно, количество выдавленной жидкости.

Полученные результаты исследования основаны на применении метода эдемометрии, который разработан, испытан в эксперименте и применен в клинической практике. В доступных литературных источниках подобного метода исследования не обнаружено, поэтому приходится ссылаться на авторские исследования, что исключает необходимость специального обсуждения полученных результатов.

В литературе, посвященной методам определения количества жидкости в организме [4, 6, 10], подобные методики не описаны. Наиболее близкой является биоимпедансометрия, основанная на измерении электрического сопротивления тканей при помощи биоимпедансного анализатора. При этом производится анализ жировой массы, тощей (безжировой массы) и общего содержания жидкости в организме [4]. Основной недостаток метода – громоздкость и сложность соблюдения всех условий его выполнения. К тому же, он не позволяет исследовать физиологические сдвиги микроциркуляции, в зависимости от различных патологических процессов. Другие методы исследования (ультразвуковая и лазерная доплеровская флоуметрия) [10] так же оценивают только морфологическое строение микроциркуляции, причем только в поверхностных тканях (кожа).

При кратком обсуждении полученных результатов можно отметить следующее: в основу исследования положен метод эдемометрии, позволивший определить исходный объем исследуемой ткани, выдавить из него функционирующую жидкость и, наконец, на основании разницы объема тканей до и после выдавливания жидкости, рассчитать объем функционирующей жидкости. Такова краткая трактовка сути предлагаемого метода.

Основными преимуществами предлагаемого способа являются: точность, неинвазивность, простота, доступность и возможность получения данных в любое время без использования сложной аппаратуры. В клинических условиях и при выполнении научных исследований можно количество выдавленной при эдемометрии жидкости отнести к общей массе исследуемых тканей и получить очень важный количественный показатель содержания жидкости в тканях для общей

оценки состояния микроциркуляторной среды, для оптимизации инфузионной терапии и оценки ее эффективности. Этот показатель может быть полезным для определения показаний к применению диуретиков. В научных исследованиях этот способ может найти место в изучении водного обмена, в разработке способов воздействия на него, и в других случаях.

## Вывод

Предлагаемый способ определения объема выдавленной жидкости при эдемометрии позволяет быстро, точно и бескровно определить количество функционирующей жидкости в определенном объеме тканей, а также определить степень гидратации тканей, обосновать инфузионную терапию пациентов и обеспечить ее эффективный контроль.

## Литература

1. Джонсон П. Периферическое кровообращение. – М.: Медицина, 1982. – 396 с.
2. Казущик В.Л. Экспериментальное исследование микроциркуляции внутренних органов // «MEDICUS», International medical journal: Волгоград. – 2015. – №6(6). – С. 142-145.
3. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. – М.: Медицина, 1975. – 216 с.
4. Мартиросов Э. Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. – М.: Наука, 2006. – 247 с.
5. Поленов С. А. Основы микроциркуляции. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – №1. – С. 5-19.
6. Чернух А. М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. Изд. 2-е. – М.: Медицина, 1984. – 429 с.
7. Шотт А.В., Василевич А.П., Протасевич А.И., Казущик В.Л. Эдемометрия // Здоровоохранение. – 2008. – №10. – С. 20-23.
8. Шотт А.В., Василевич А.П., Казущик В.Л., Протасевич А.И. Устройство для определения степени гидратации периферических тканей организма человека и способ ее определения // Патент Респ. Беларусь на изобретение №14099. Опубликовано 28.02.2011 г.
9. Шотт А.В., Казущик В.Л., Карман А.Д. Эдемометрическая оценка микроциркуляторного давления // Хирургия. Восточная Европа. – 2016. – Т.18, №2. – С. 235-241.
10. Fisher J. C., Parker P.M., Shaw W.W. Comparison of two laser Doppler flow meters for the monitoring of dermal blood flow // Microsurgery. – 1983. – V.4, N3. – P. 164-170.
11. Pries A.R., Secomb T.W. Rheology of microcirculation // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2003. – V.29, N3-4. – P. 143-148.

## Информация об авторах

*Казущик Василий Леонович* – кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: kazvasili@gmail.com

*Карман Александр Дмитриевич* – кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: alex\_karman@tut.by

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 616.1-089:614.253.1(470.332-25)«1928/1967»(092)

**ПРОФЕССОР ЯРОСЛАВ КУЛИК – ОДИН ИЗ ПИОНЕРОВ КАРДИОХИРУРГИИ СМОЛЕНЩИНЫ: СТАНОВЛЕНИЕ ХИРУРГА И УЧЕНОГО**

© Пчелина И.В.<sup>1</sup>, Глянцев С.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 2в

<sup>2</sup>Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Россия, 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135

*Резюме:* в статье с привлечением архивных, печатных, визуальных и вербальных источников изучена научная биография и реконструированы факты и события начального периода жизни и деятельности (с 1928 по 1967 г.) выпускника Смоленского государственного медицинского института (СГМИ), профессора Я.П. Кулика (1928-2007). Обучаясь в 1954-1957 гг. в клинической ординатуре при кафедре общей хирургии СГМИ, он участвовал в проведении первых операций на сердце в Смоленске по закрытым методикам. Возглавив в 1959 г. отделение грудной хирургии в Областной клинической больнице, а в 1964 г. – отделение сердечно-сосудистой хирургии в 1-й Городской больнице г. Смоленска, Я.П. Кулик первым в регионе начал выполнять операции на сердце под контролем зрения. За 10 лет интенсивной научно-практической деятельности, защитив в 1965 г. диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Я.П. Кулик сформировался как хирург и ученый. Переехав в 1967 г. на Дальний Восток, он стал крупным кардиохирургом, создателем клинической школы, но начало этому пути было положено на Смоленщине.

*Ключевые слова:* история кардиохирургии в России, Смоленск, Я.П. Кулик

**PROFESSOR JAROSLAV KULIK – A PIONEER OF CARDIAC SURGERY IN SMOLENSK REGION: BECOMING A SURGEON AND A SCIENTIST**

Pchelina I.V.<sup>1</sup>, Glyantsev S.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Center for Cardio-Vascular Surgery, Russia, 680009, Khabarovsk, Krasnodarskaya St., 2b

<sup>2</sup>Bakulev Scientific Center for Cardio-Vascular Surgery, Russia, 121552, Moscow, Rublevskoe Av., 135

*Summary:* in the article involving archive, printed, visual and verbal sources the scientific biography was studied, the facts and events of the initial period of the life and work (from 1928 to 1967) of a graduate of the Smolensk State Medical Institute (SSMI), Professor J.P. Kulik (1928 -2007) were reconstructed. Studying in 1954-1957 in clinical internship at the Department of General Surgery at the SSMI he participated in the first closed heart surgery in Smolensk. Heading from 1959 the Department of the Thoracic Surgery at the Regional Hospital, and in 1964 – the Department of Cardiovascular Surgery in 1<sup>st</sup> City Hospital of Smolensk, J.P. Kulik was the first in the region who began to perform heart surgery under direct vision. During 10 years of intensive scientific and practical activities after defending his thesis for the degree of a Candidate of Medical Sciences in 1965, J.P. Kulik was formed as a surgeon and scientist. After moving in 1967 to the Far East, he became a major heart surgeon, the founder of the clinical school, but the beginning of this path originated in the Smolensk region.

*Key words:* history of cardiac surgery in Russia, Smolensk, J.P. Kulik

С именем профессора Ярослава Петровича Кулика (1928-2007) связан более чем 20-летний период истории становления хирургии сердца на Дальнем Востоке России (рис. 1). Обладая незаурядными лидерскими качествами и новаторским подходом к решению клинических задач, Я.П. Кулик создал в 1970-1980-х годах в Благовещенске-на-Амуре мощный кардиохирургический центр, на базе которого вместе с сотрудниками провел, как показало время, пионерские исследования по актуальным проблемам кардиохирургии и вспомогательного кровообращения того времени. Результаты деятельности кардиохирурга Я.П. Кулика и его научной школы получили известность не только в Советском Союзе, но и за рубежом [21].

Но имя Я.П. Кулика также хорошо известно многим смолянам и сотрудникам Смоленского государственного медицинского университета (СГМУ), ведь именно здесь, в Смоленске, началась его карьера хирурга и ученого, продолжившаяся в Благовещенске. За вклад в развитие приоритетных направлений науки решением Ученого Совета СГМУ в 2001 г. Я.П. Кулику было присвоено звание «Почетный профессор СГМУ».

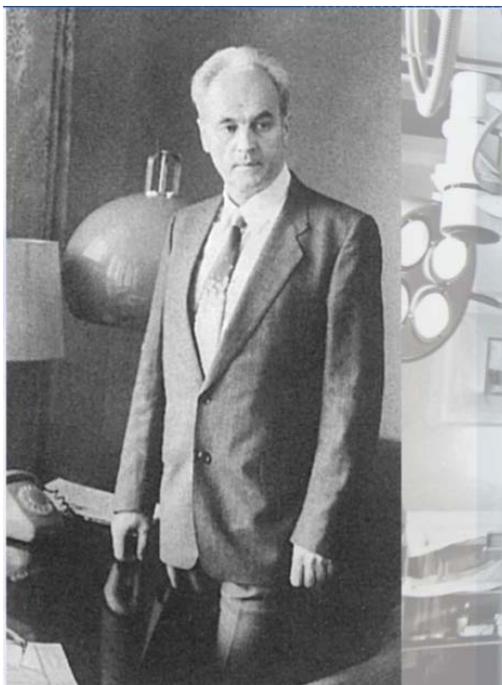


Рис. 1. Профессор Ярослав Петрович Кулик (1928-2007)

Как проходило становление Я.П. Кулика на Смоленщине? Чем было обусловлено решение молодого перспективного хирурга переехать из европейской части Советского Союза в дальневосточную глубинку, чтобы развернуть здесь масштабные работы по кардиохирургии? На эти вопросы мы и попытались ответить в данной статье.

С привлечением архивных (документы из архива Амурской государственной медицинской академии; АГМА; музея СГМУ), печатных (научные статьи, монографии, диссертации и др.), визуальных (фотографии и кинофильм), а также вербальных источников (интервью с современниками Я.П. Кулика) нами впервые изучена научная биография и реконструированы факты и события жизни и деятельности Я.П. Кулика в Смоленске, охватывающие период с 1928 по 1967 гг.

### **Детство, юность, образование**

Ярослав Петрович Кулик родился 16 мая 1928 г. в Смоленске в семье врача. Его отец, Петр Никитич Кулик, работал врачом-психиатром в Смоленской областной психиатрической больнице (СОПБ). В возрасте 8 лет Ярослав поступил в начальную школу поселка Геденовка (рис. 2), а к началу Великой Отечественной войны окончил 5 класс Смоленской школы №28 [2]. Во время оккупации Смоленска в 1941-1943 гг. частями Вермахта П.Н. Кулик исполнял обязанности главного врача СОПБ (в 1942 г. на территории больницы был размещен немецкий госпиталь №4/5) [1], а его семья (жена, Ксения Яковлевна, Ярослав и его сестра) находилась в эвакуации в совхозе Бирючевский Ульяновской области, где 13-летний Ярослав работал токарем в совхозной мастерской и одновременно учился в семилетней школе. После освобождения Смоленска от фашистов П.Н. Кулик возглавил СОПБ, а семья Кулика в 1944 г. вернулась в родной город, где Ярослав продолжил обучение в средней школе [1, 2].



Рис. 2. Кулик Я.П. в детстве (фото из видеодокумента «Доктор Кулик», 1984)

Возможно, что полученные в юности токарные навыки определили первоначальный выбор Я.П. Кулика дальнейшего жизненного пути. Получив «аттестат зрелости», он поступил в Московское высшее техническое училище им. Н.Э. Баумана. Но по просьбе родителей Ярослав вернулся в Смоленск и в 1947 г. поступил на лечебный факультет Смоленского государственного медицинского института (СГМИ; ныне – СГМУ). Однако в связи с длительным заболеванием он был вынужден прервать обучение и в следующем году снова сдал вступительные экзамены в СГМИ [2, 20].

Год спустя умер Петр Никитич, а через полгода – Ксения Яковлевна, и Ярославу, старшему в семье, пришлось взять на себя ответственность за судьбу сестры-школьницы.<sup>1</sup> Выкраивая время между лекциями и экзаменами, Ярослав грузил и разгружал вагоны, работал лаборантом в Областном Бюро судебно-медицинской экспертизы, наркотизатором в хирургическом отделении Областной больницы, фельдшером на станции скорой помощи. В его трудовой биографии тех лет имеется также опыт работы врачом в спортивной школе популярного в то время в стране ДСО «Урожай» при ВЦСПС.<sup>2</sup> С этой организацией, вероятно, связано его увлечение фехтованием: Ярослав стал чемпионом Смоленска по этому виду спорта. Тем не менее, несмотря на жизненные трудности и невзгоды, студент Я.П. Кулик демонстрировал отличные знания, как по фундаментальным, так и по клиническим дисциплинам, и в 1954 г. окончил институт с отличием [2]. Проявив интерес к хирургии, он был зачислен в клиническую ординатуру при кафедре общей хирургии<sup>3</sup>, которая располагалась на базе хирургического отделения Смоленской областной клинической больницы (СОКБ) [2].

Первая научная работа ординатора Я.П. Кулика (в соавторстве) увидела свет в 1955 г. в трудах СГМИ и была посвящена проблеме профилактики сельскохозяйственного травматизма [5]. По завершению трехлетнего периода обучения в ординатуре, в 1957 г. Я.П. Кулик (рис. 3) приступил к работе в должности заведующего травматологическим отделением СОКБ [2].

В эти годы проявилась склонность Я.П. Кулика к изобретательству.<sup>4</sup> Так, будучи ординатором, он усовершенствовал дерматом для свободной кожной пластики. Первой пациенткой, на которой он успешно применил свой аппарат, была пятилетняя девочка. В пять раз быстрее обычного он взял нужное количество лоскутов и пересадил их на обожженную спину ребенка. Тогда же, во время обучения в ординатуре, он предложил метод удаления инородных тел из органов и тканей под контролем «рентгенмонотеля» А.А. Длугоканского (1952) со своими конструктивными изменениями. Благодаря этому методу, в период с 1955 по 1959 гг. он успешно провел более 300 рентгенохирургических операций [10, 20]. Но травматология, которой Я.П. Кулик посвятил 2 года своей деятельности, его не увлекла.

<sup>1</sup> Впоследствии сестра Я.П. Кулика, Светлана Петровна Кулик, закончила СГМИ и работала врачом-рентгенологом в Смоленске.

<sup>2</sup> ДСО – добровольное спортивное общество; ВЦСПС – Всесоюзный центральный совет профессиональных союзов.

<sup>3</sup> В 1945–1971 гг. кафедрой заведовал профессор Г.Г. Дубинкин, ставший первым учителем Я.П. Кулика.

<sup>4</sup> В 1963 г. Я.П. Кулик стал членом Всероссийского общества изобретателей и рационализаторов (ВОИР).



Рис. 3. Я.П. Кулик в начале трудовой деятельности (фото из музея СГМУ)

### **У истоков кардиохирургии на Смоленщине**

Первые сообщения об успешном хирургическом лечении пороков сердца в СССР, появившиеся в 1949-1955 гг., послужили толчком для развития сердечной хирургии во многих регионах СССР. Пионером оказания хирургической помощи больным с заболеваниями и пороками сердца в Смоленской и ближайших к ней областях стала кафедра общей хирургии СГМИ.

Первую в Смоленске пальцевую митральную комиссуротомию больному с митральным стенозом 4 июля 1956 г. выполнил заведующий кафедрой общей хирургии, профессор Г.Г. Дубинкин [6]. Вскоре под его руководством к освоению методов диагностики и хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний подключились сотрудники кафедры и врачи больницы А.Н. Лазарев, А.А. Тарасов, К.В. Селихова, В.И. Рудняков, С.З. Мелихов, М.И. Комоско и другие. Но удивительно то, что среди пионеров кардиохирургии на Смоленщине оказался и заведующий травматологическим отделением СОКБ Я.П. Кулик [7]. Позднее Ярослав Петрович вспоминал, что участие в первых операциях на сердце окончательно повлияло на его выбор в пользу грудной хирургии, где «...результат виден без промедления, где победы и поражения во многом зависят от оперативной техники хирурга, от глубины его знания законов развития сердца» [20]. Как бы то ни было, но следующий факт его биографии говорит сам за себя: в 1959 г. Я.П. Кулика назначили заведующим организованного на базе СОКБ отделения грудной хирургии, в котором он стал регулярно оперировать на сердце [2].

Под руководством Г.Г. Дубинкина и при непосредственном участии Я.П. Кулика (здесь можно проследить его «рентгенохирургический» след) в отделении было освоено зондирование и ангиография сердца и крупных сосудов, а в условиях экспериментальной операционной была отработана техника сердечных операций [9]. После проведения более 100 экспериментов на животных в клинику были внедрены операции митральной комиссуротомии, наложения межсосудистых анастомозов по Блелоку и Поттсу<sup>5</sup> [19], создания кавопульмонального анастомоза, а также формирования анастомозов при помощи протезов из синтетических материалов: капрона, дакрона и тефлона. Для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у больных по инициативе Я.П. Кулика в СОКБ были созданы научно-клинические лаборатории внешнего дыхания и газов крови, электрофонографии и биохимическая [7].

Но молодой и амбициозный хирург с прекрасной хирургической техникой и инженерным складом ума не хотел ограничиваться проведением операций на сердце по закрытым методикам. В начале 1960-х годов операции на открытом сердце проводились уже в нескольких крупных хирургических клиниках и научно-исследовательских институтах страны, и Я.П. Кулик решил внедрить их в Смоленске. Пройдя первичную подготовку у основоположников отечественной

<sup>5</sup> Первые операции аорто-легочного анастомоза по Поттсу в Смоленске в 1958 г. выполнил профессор Е.Н. Мешалкин, возглавлявший в то время кафедру грудной хирургии и анестезиологии ЦИУ врачей в Москве.

кардиохирургии: у профессоров А.Н. Бакулева и Е.Н. Мешалкина – в Москве и у профессора Н.М. Амосова – в Киеве, он дополнительно посетил несколько зарубежных клиник: профессора J. Prochazka в Праге, профессора J. Navratil – в Брно и академика K. Siska – в Братиславе (1961). Забегая вперед, скажем, что чуть позже он побывал в кардиоторакальных клиниках многих стран Европы, включая Голландию и Италию, где прошел стажировку в клинике одного из ведущих хирургов Старого Света, профессора P. Valdoni [2; 20].

Известно, что при проведении внутрисердечных операций под контролем зрения при ревматическом поражении митрального клапана хирурги сталкивались с различными техническими трудностями, возникающими при отведении артериальной крови из легочных вен. С 1961 г. Я.П. Кулик в эксперименте начал разрабатывать технику операции открытого подхода к митральному клапану. Поддержку своим начинаниям он нашел у директора Института грудной хирургии АМН СССР профессора С.А. Колесникова, с которым познакомился в 1960 г. во время обучения на кафедре грудной хирургии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ) [2]. На 100 собаках и 35 трупах Я.П. Кулик доказал возможность использования левосторонней торакотомии в V или IV межреберье для проведения операций на митральном клапане и межпредсердной перегородке путем выключения левых отделов сердца из кровообращения. Сохранение естественной оксигенации и функции правого желудочка позволили ему полностью отказаться от донорской крови [11, 14-16]. Проведению этих исследований способствовало посещение Смоленска в апреле 1961 г. сотрудниками Института грудной хирургии АМН СССР В.И. Бураковским и М.Е. Кламмером.<sup>6</sup>

К 1962 г. Я.П. Кулик и его сотрудники обследовали более 1600 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, из которых 316 получили оперативное лечение (рис. 4). Спектр операций, проводимых в его клинике, включал: 98 операций митральной комиссуротомии при митральном стенозе, 32 перевязки незаращенного артериального протока по Гроссу, в том числе двумя лигатурами [8], 19 системно-легочных анастомозов по Блелоку и Поттсу при тетраде Фалло, 3 резекции аорты при ее коарктации и 30 операций Фиески при грудной жабе. При этом послеоперационная летальность составила всего 6,6% [7].



Рис. 4. Кулик Я.П. с сотрудниками отделения грудной хирургии Смоленской областной клинической больницы (фото из видеодокумента «Доктор Кулик», 1984)

В период руководства отделением грудной хирургии СОКБ особенно проявились организаторские и новаторские способности Я.П. Кулика. Работу отделения он строил на опыте аналогичных отделений ведущих клиник страны. Предложенные им инновации были направлены на рационализацию и качество труда медперсонала отделения: переход на магнитофонную запись историй болезни, дневников и протоколов операций; наблюдение за пациентами с использованием индивидуальной свето-звуковой сигнализации; усовершенствование аппарата для внутривенных

<sup>6</sup> Из Приказа по Институту грудной хирургии АМН СССР №34-к от 5 апреля 1961 г.: «...§5. БУРАКОВСКОГО В.И. – зав. отделением врожденных пороков сердца <...> §6. КЛАММЕРА М.Е. – мл.н.с. лаборатории искусственного кровообращения командировать в г. Смоленск в Смоленскую областную больницу для ознакомления с работой отделения, руководимого доктором Кулик Я.П., сроком на 4 дня...»

трансфузий [13]; использование приставки к рентгеновскому аппарату РУМ-5 с электромагнитной автоматической подачей кассет с интервалом 2 снимка в секунду [9], а также широкое использование для документирования операций фотоаппарата и кинокамеры.

О его новаторских способностях говорит и тот факт, что в 1961 г. Я.П. Кулик предложил накладывать аорто-легочный анастомоз при тетраде Фалло не слева, классически, а справа, соединяя аорту и правую ветвь легочной артерии дакроновым протезом. Несмотря на гибель больной на вторые сутки после операции от илеуса, была отмечена положительная гемодинамика в раннем послеоперационном периоде [12]. В дальнейшем недостатки ведения таких больных были устранены, и операция Кулика была внедрена в клинику. В 1962 г. Смоленский областной комитет медицинских работников признал отделение Я.П. Кулика лучшим в области и присвоил ему звание «Отделение высокой медицинской культуры» [7].

Следует отметить, что при разработке Я.П. Куликом техники открытого подхода к митральному клапану с естественной оксигенацией трудности выполнения отдельных этапов операции на трупах, в отличие от разработанных на животных, потребовали новых конструкторских решений. Так, в первой половине 1960-х годов он сконструировал четыре оригинальных инструмента: стеклянные канюли с изгибом малого радиуса и удобным конусом; атравматичный фиксатор этих канюль; зонд-обтуратор для закрытия дефекта межпредсердной перегородки и зажим, позволявший пережимать правую легочную артерию без выделения ее из окружающих тканей. Полученные под научным руководством профессора С.А. Колесникова результаты Я.П. Кулик обобщил в диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, которую он защитил в 1965 г. [17]. О значимости его исследования свидетельствует то, что в этом же году они были опубликованы в материалах XIV Международного конгресса хирургов в Братиславе (ЧССР) [18].

Упорный труд молодого хирурга увенчался подъемом на следующую ступеньку его хирургической карьеры: в 1964 г. Я.П. Кулик был утвержден в должности заведующего отделением сердечно-сосудистой хирургии 1-й Городской клинической больницы г. Смоленска. После тщательной подготовки коллектива отделения с марта 1966 г. Я.П. Кулик начал выполнять в клинике операции на «сухом» сердце при врожденных пороках сердца [2].

Таким образом, всего за несколько лет интенсивной научно-практической деятельности в Смоленске Я.П. Кулик сформировался и как сердечный хирург, и как новатор-изобретатель, и как европейски известный ученый, а азарт творчества еще больше укрепил в нем стремление к самостоятельности. Однако, успехи 37-летнего хирурга привели к проблемам во взаимоотношениях с коллегами. Высказанное однажды Я.П. Куликом справедливое замечание в адрес авторитетного смоленского хирурга было воспринято окружающими как дерзость и зазнайство. Мы не исключаем того, что именно этот случай стал отправным моментом для его переезда на Дальний Восток [25].

### **Судьбоносная встреча**

Судьбоносная встреча произошла в 1965 г. в Москве. Приехав в очередной раз на усовершенствование в Москву, в Институт грудной хирургии АМН СССР, директором которого был его научный руководитель, профессор С.А. Колесников, Я.П. Кулик познакомился с анестезиологом из Благовещенска-на-Амуре О.К. Масловым. «Давай к нам, Ярослав, – сказал ему Олег Константинович. – Мы люди темные в этом вопросе, а ты будешь для нас лучом света». Следующая их встреча произошла в ноябре 1966 г. во время первого приезда Я.П. Кулика в Благовещенск. Тогда же впервые на амурской земле он провел 12 вмешательств на сердце по закрытым методам, включая митральные комиссуротомии и перевязки открытого артериального протока [4, 22].

Знакомство Я.П. Кулика с ректором Благовещенского государственного медицинского института (БГМИ), заведовавшим в нем кафедрой общей хирургии, профессором М.К. Надгериевым, и клиниками института, а также беседы с заведующим кафедрой госпитальной хирургии БГМИ, профессором Г.Я. Иоссетом, главным врачом Благовещенской областной клинической больницы В.Н. Шкурлатовым и главным хирургом области И.И. Кощером закончились заверениями дальневосточников в том, что в случае переезда Я.П. Кулика в Благовещенск ему будет оказана поддержка не только в его «акклиматизации» в институте в качестве заведующего кафедрой

<sup>7</sup> Мы не исключаем того, что С.А. Колесников мог предложить Я.П. Кулику перейти работать к нему в Институт грудной хирургии АМН СССР. Но, если такой разговор и состоялся, то ученик, скорее всего, отказался от предложения учителя, твердо решив «пробиваться» самостоятельно. К тому же в октябре 1966 г. С.А. Колесников оставил пост директора института и сосредоточился на работе в ЦИУВ.

общей хирургии БГМИ, которую М.К. Надгериев планировал оставить, но и в развитии на этой кафедре нового научно-практического направления – кардиохирургии [3, 20, 24].

Именно в дальневосточной провинции мечта Я.П. Кулика о самостоятельном научном поиске в кругу единомышленников стала реальностью. Его высокий профессионализм, врожденная интеллигентность, четкие, уверенные движения, спокойный голос и манера объяснять сложные технические приемы операций покорили благовещенских хирургов. Присутствовавшие на его операциях молодые врачи следили за каждым его движением, а в их глазах «светилась зависть учеников к мастеру, зависть, без которой не рождаются мастера». Позже Я.П. Кулик вспоминал: «Это были люди крепкой, чистой породы, не избалованные жизнью, природой, условиями быта, люди, жаждущие творческого, результативного труда. Это были те ребята, с которыми – я чувствовал – можно начинать новое дело...» [4].

В январе 1967 г. после прохождения конкурсной процедуры доцент Я.П. Кулик возглавил кафедру общей хирургии БГМИ. С этого момента начался наиболее плодотворный период его научно-практической и творческой деятельности [2, 21]. Человек поразительной энергии и работоспособности, он стал не только блистательным кардиохирургом, создателем крупной клинической школы [23]<sup>8</sup>, но и автором десятков уникальных изобретений.

Его творческий поиск вполне можно проиллюстрировать высказыванием классика агробиологии Л. Бербанка «Я охотно променяю целый вагон традиций на одну новую идею» [20]. Работая долгие годы на Дальнем Востоке и возглавляя последовательно кафедры общей (1967-1970) и госпитальной (1971-1987) хирургии БГМИ (ныне АГМА), Я.П. Кулик сумел воплотить в эксперименте и клинике свои самые фантастические идеи, встав тем самым в ряд ведущих сердечно-сосудистых хирургов страны конца XX в.

## Литература

1. Андреев И.В., Окружнова Т.В. Из истории Смоленской областной клинической психиатрической больницы // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – Т.16, №2. – С. 103-108.
2. Архив АГМА. Р. 902. Оп. 3. Д. 382. Л. 1, 3, 4, 6-7, 48, 49, 50, 51, 56, 66-67.
3. Георгиевский Н.И. Сердечная тема. История вуза в судьбах его людей. Благовещенск, 2002. – 176 с.
4. Голованов Я. Доктор из «провинции» // Комсомольская правда. – 1970. 20 ноября. – № 268(13949). – С. 2.
5. Дубинкин Г.Г., Лоскутов М.И., Грачев А.М. и др. К вопросу о профилактике сельскохозяйственного травматизма в Смоленской области // Труды СГМИ. – Т.5, 1955. – С. 284-291.
6. Дубинкин Г.Г., Лазарев А.Н., Кулик Я.П. Хирургическое лечение митрального стеноза // XVII научная конференция СГМИ. Тезисы докладов. – 1961. – С. 19-20.
7. Дубинкин Г.Г., Кулик Я.П., Лазарев А.Н. и др. Организация сердечно-сосудистой хирургии в Смоленской областной клинической больнице // Вопросы сердечно-сосудистой патологии, патологии дыхания и терапии. Труды СГМИ. – Т. XIV, 1962. – С. 3-9.
8. Дубинкин Г.Г., Кулик Я.П., Лазарев А.Н. и др. О диагностике и лечении функционирующего артериального протока // XXI научная конференция СГМИ. Тезисы докладов. – 1963. – С. 75-77.
9. Кузьмина А.Г., Кулик Я.П., Лазарев А.Н. Наш опыт применения серийной ангиокардиографии в диагностике врожденных пороков сердца // Вопросы сердечно-сосудистой патологии, патологии дыхания и терапии. Труды СГМИ. – Т. XIV, 1962. – С. 51-53.
10. Кулик Я.П. Преимущество монокулярной рентгеноскопии при извлечении инородных тел // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1960. – №9. – С. 26-29.
11. Кулик Я.П. Дренаж легочных вен – узловой вопрос техники операции открытого подхода к митральному клапану с аутооксигенацией во время перфузии // XVII научная конференция СГМИ. Тезисы докладов. – 1961. – С. 115-116.
12. Кулик Я.П., Лазарев А.И. Возможный вариант операции межсосудистого анастомоза дакроновым сосудистым протезом при тетраде Фалло с правосторонней дугой аорты // Труды СГМИ. – Т. XIII, 1961. – С. 154-156.
13. Кулик Я.П. К вопросу о технике парентеральных трансфузий // Вопросы сердечно-сосудистой патологии, патологии дыхания и терапии. Труды СГМИ. – Т. XIV, 1962. – С. 23-28.
14. Кулик Я.П., Лазарев А.Н., Комоско М.И. и др. Открытый подход к митральному клапану в условиях естественной оксигенции // Тезисы докладов VI научной сессии института сердечно-сосудистой хирургии АМН СССР. – Москва, 1962. – С. 41-42.
15. Кулик Я.П., Селихова К.В., Быкова М.Ф. Хирургическая техника открытого подхода к митральному клапану // XXI научная конференция СГМИ. Тезисы докладов. – 1963. – С. 114-115.

<sup>8</sup> Профессор Я.П. Кулик подготовил 12 докторов и 35 кандидатов медицинских наук.

16. Кулик Я.П., Лазарев А.Н., Комоско М.И. и др. Открытый подход к митральному клапану в условиях естественной оксигенации // Хирургия сердца и сосудов. – Москва, 1963. – С.98-101.
17. Кулик Я.П. Левосторонний открытый доступ к митральному клапану и дефекту межпредсердной перегородки при выключении из кровообращения только левого сердца с естественной оксигенацией крови во время перфузии: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Смоленск, 1965. – 19 с.
18. Кулик Я.П. Левосторонний открытый доступ к митральному клапану и дефекту межпредсердной перегородки при выключении из кровообращения только левого сердца с естественной оксигенацией крови во время перфузии // Труды XIV хирургического конгресса. Братислава, 1965.
19. Лазарев А.Н., Кулик Я.П. Клиника и диагностика синих пороков сердца // Патология и хирургическая коррекция кровообращения и газообмена. – Новосибирск, 1966. – С. 45-46.
20. Машук Б.А. В тайны сердца. – Хабаровск, 1973. – 144 с.
21. Пчелина И.В., Шимко В.В. Профессор Я.П. Кулик – основоположник кардиохирургии Приамурья // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2016. – Т.17, №3, прил. – С. 146.
22. Пчелина И.В., Шимко В.В. Развитие сердечно-сосудистой хирургии в Амурской области во второй половине 60-х – середине 90-х годов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2016. – Т.17, №3, прил. – С. 146.
23. Пчелина И.В. Научная хирургическая школа Я.П. Кулика // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения. Сборник научных трудов XV Международного конгресса. Хабаровск, 2016. – С. 113-114.
24. Судаков М.В. Кардиохирургия Приамурья: проблемы и перспективы // Главврач. – 2004. – №4. – С. 51-54.
25. Хатунцев В. Азарт творчества // Правда. – 1986, 11 августа. – №223(24845). – С. 7.

### **Информация об авторах**

*Пчелина Инна Владимировна* – кандидат медицинских наук, заведующий отделом контроля качества медицинской помощи ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Хабаровск), доцент кафедры хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: i.pchelina@mail.cardiokhv.ru

*Глянцев Сергей Павлович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом истории сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России. E-mail: spglyantsev@mail.ru

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

**ШАРОБАРО ВАЛЕНТИНА ЕГОРОВНА – ПОЧЕТНЫЙ ПРОФЕССОР  
СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
(к юбилею со дня рождения)****Sharobaro Valentina Egorovna – Professor Emeritus  
of Smolensk State Medical Academy  
(to the anniversary)**

Шаробаро Валентина Егоровна  
профессор кафедры детских болезней  
лечебного и стоматологического  
факультетов



Вручение Шаробаро В.Е.  
регалий почетного профессора  
ректором СГМА Отвагиным И. В. (2012 г.)

В феврале 2017 г. свой юбилей отмечает доктор медицинских наук, профессор Шаробаро Валентина Егоровна.

В.Е. Шаробаро родилась на Смоленщине, в Хиславичском районе, в крестьянской семье. Вместе со всей страной перенесла тяготы военного лихолетья, послевоенную разруху. Несмотря на сложности, всегда стремилась к знаниям, в 1961 г. успешно окончила Смоленский медицинский институт и работала практическим врачом в районах области. В 1970 г. окончила клиническую ординатуру по педиатрии, год отработала врачом-педиатром городской клинической больницы. В дальнейшем вся ее жизнь связана с родным медицинским институтом, где в 1971 г. она начала работать ассистентом кафедры госпитальной педиатрии, а в 1980 г. стала заведующей кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, которую возглавляла более 30 лет (1980-2012 гг.). В настоящее время является профессором данной кафедры.

Под руководством заслуженного деятеля науки РСФСР профессора Анны Тимофеевны Петряевой в 1974 г. В.Е. Шаробаро защитила кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые показатели функционального состояния печени при пневмонии у новорожденных и детей раннего возраста», а в 1981 г. успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Клинические проявления аллергического диатеза у детей и их зависимость от функционального состояния физиологической системы соединительной ткани» под руководством академика Ю.Е. Вельтищева. В 1982 г. Валентине Егоровне Шаробаро присвоено звание профессора. На кафедре под руководством Валентины Егоровны защищено 7 диссертаций. Под ее руководством активно велась научно-исследовательская работа, профессор В.Е. Шаробаро является автором более 300 научных работ, 8 монографий. Ее монографии в соавторстве с академиком Ю.Е. Вельтищевым «Боль у детей» и «Неотложные состояния у детей» неоднократно переиздавались в связи с высокой востребованностью у врачей педиатров, клинических ординаторов.

Огромную помощь Валентина Егоровна оказывает врачам городской детской клинической больницы г. Смоленска, проводя регулярные обходы и консультируя наиболее сложных пациентов.

Валентина Егоровна продолжает активно делиться знаниями и опытом со студентами, проводя практические занятия и читая лекции. Ее целеустремленность и работоспособность не перестают восхищать коллег. В.Е. Шарбаро стремится быть в курсе последних достижений педиатрической науки, принимает участие в ежегодных всероссийских и международных съездах педиатров, научно-практических конференциях по актуальным вопросам охраны здоровья детей и организации педиатрической службы. В.Е. Шарбаро является на протяжении последних десятилетий председателем регионального отделения Союза педиатров России, заслуженным врачом Российской Федерации, почетным профессором Смоленской государственной медицинской академии.

Коллектив кафедры желает Валентине Егоровне крепкого здоровья, творческого долголетия и новых успехов на благородном поприще педиатрической науки и практики.

Коллектив кафедры детских болезней  
лечебного и стоматологического факультетов

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, по фармацевтическим наукам, по клинической медицине, по профилактической медицине. Формы публикаций – оригинальные статьи и обзоры. По согласованию с редколлегией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

### Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 7-10 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы 30-40 источников.

### Структура рукописей

- УДК

- Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.

- Фамилии и инициалы авторов.

- Сведения об учреждении, в котором была выполнена работа, почтовый адрес учреждения.

- Резюме (800-1000 знаков), включающее краткое описание цели, методики, результатов, выводов.

Ключевые слова – от 5 до 7. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

- Перевод на английский язык названия статьи, фамилии, инициалов автора (авторов), почтового адреса учреждения, резюме, ключевых слов.

- Текст публикации включает разделы: введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы или заключение. Во *введении* должны отражаться актуальность проблемы и цель исследования. *Методика* должна подробно информировать о содержании технологических приемов, формате статистической обработки. При описании экспериментальных и клинических процедур необходимо подтвердить их соответствие российским или международным этическим нормам проведения научных исследований. При описании *результатов* не допускается дублирование данных в тексте, рисунках и таблицах. В *обсуждении* рекомендуется сделать акцент на сопоставление полученных результатов с результатами других авторов, проводивших исследования по близкой тематике. В *выводах* не допускается простое повторение данных, изложенных в результатах исследования.

- Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к содержанию статьи или обзора. Название источников следует давать без сокращений. Фамилии авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения в русском варианте: для обозначения тома – Т., номера издания – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

- Внутренняя структура научных обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

### Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftOfficeWord 2003, 2007, 2010), №11 (для таблиц – от №9-10) через 1,5 интервала *без переносов*, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, *абзац устанавливается системно*. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате \*.bmp, \*.jpeg, \*.jpg, \*.tiff) – должны быть вставлены в электронную копию статьи. Не допускаются представление рисунков, выполненных с помощью ресурсов редактора Word. Цветные иллюстрации принимаются по согласованию с редакцией. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Таблицы создаются средствами редактора Word. Все табличные графы должны иметь заголовки. Минимальная величина табличного шрифта – №9. *Сокращения слов в таблицах не допускается*. Размер таблицы – не более 1 страницы. Толщина сетки (линий) таблицы – 0,25. Единицы измерения даются в системе СИ.

При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире « – » и дефис « - ». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

### Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

*Резюме:* в исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 ч. ...  
*Ключевые слова:* артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

*Summary:* it has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

*Key words:* arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

Введение

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью работы явилось изучение процессов...

Методика

Исследование выполнено с участием 13-ти испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы (или заключение)

Литература

## Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Сначала в алфавитном порядке перечисляются источники на русском языке с транслитерацией, выполненной буквами латинского алфавита, а также с переводом источников на английский язык. Затем продолжают список источники на иностранных языках (без транслитерации). Названия источников приводятся без сокращений.

*Примечание:* на сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BSI).

*Пример ссылки на статью в журнале:*

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291. [Jasnecov V.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1994. – Т.28, N3. – P. 290-291. (in Russian)]

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neuroscience Biobehavioral Review. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

*Пример ссылки на статью в сборнике:*

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78. [Lebedev A.A. *Jemocional'noe povedenie / Pod red. E.S. Petrova*. Emotional Behavior / Ed. E.S. Petrov. – Saint-Petersburg: Piter, 2000. – P. 56-78. (in Russian)]

*Пример ссылки на монографию:*

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб: Элби-СПб, 2004. – 224 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Farmakologija antigipoksantov*. Pharmacology of Antihypoxants. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2004. – 224 p. (in Russian)]

Sutton J.R., Coates G., Remmers J. Hypoxia. – Philadelphia: B.C. Decker, 1990. – 198 p.

*Пример ссылки на материалы конференции:*

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Материалы Всероссийской научно-практической

конференции. – Тула, 2000. – С. 87-89. [Nikitina G.M., Ivanov V.B. *Zdorov'e v XXI veke: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii*. Health in XXI century: Materials of the All-Russian Science-Practical Conference. – Tula, 2000. – P. 87-89. (in Russian)]

*Пример ссылки на патент:*

Брук Т.М., Гелетин П.Н., Евсеев А.В. и др. Способ регистрации моторной работы жевательной мускулатуры у человека // Патент РФ на изобретение №2561332. Опубликовано 27.08.2015. Бюллетень №24. [Bruk T.M., Geletin P.N., Evseev .V. i dr. *Sposob registracii motornoj raboty zhevatel'noj muskulatury u cheloveka*. Method of masticatory registration in human being // Patent of Russian Federation N2561332. Publication 12.08.2015. Bulletin N24. (in Russian)]

*Пример ссылки на интернет-публикацию:*

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: Международный научный интернет-журнал. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer> [Sidorov P.I. *Obrazovanie: Mezhdunarodnyj nauchnyj internet-zhurnal*. International Science Internet Journal. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer> (in Russian)]

*Примеры ссылки на диссертацию и автореферат диссертации:*

Чикунов С.О. Повторная реабилитация пациентов после ранее проведенного ортопедического стоматологического лечения: Дис. ... докт. мед. наук. – СПбГМУ, 2014. – 434 с. [Chikunov S.O. *Povtornaja reabilitacija pacientov posle ranee provedennogo ortopedicheskogo stomatologicheskogo lechenija (doctoral dis.)*. Repeated rehabilitation of patients after previous orthopedic stomatology therapy (Doctoral Thesis). – SPbSMU, 2014. – 434 p. (in Russian)]

Курчанинова М.Г. Сравнительное изучение эффективности различных методов гигиены полости рта при проведении ортодонтического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 26 с. [Kurchaninova M.G. *Sravnitel'noe izuchenie jeffektivnosti razlichnyh metodov gigieny polosti rta pri provedenii ortodonticheskogo lechenija (kand. dis.)*. Comparative study of efficiency of different methods of oral cavity hygiene in orthodontic treatment (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2010. – 26 p. (in Russian)]

Представленная в редакцию рукопись на последней странице должна содержать сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность по месту работы, e-mail.

Рукопись *подписывается* всеми авторами. Подписи означают согласие на публикацию по правилам журнала, а также гарантию оригинальности рукописи.

Каждая статья подвергается рецензированию. По результатам рецензирования принимается решение о целесообразности опубликования статьи. Отклоненные и оформленные не по правилам статьи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи, изменять размер рисунков и таблиц. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Пакет документов, направляемых в редакцию, включает текст статьи в 2-х экземплярах, электронную копию, разрешение на публикацию. В случае направления статьи по *электронной почте* в раздел «Информация об авторах» сканированные подписи инсталлируются в режиме «вставить рисунок». Разрешение на публикацию представляется в цветном PDF формате.

### Этические вопросы

**Авторство.** Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право называться автором основывается на следующих фактах: 1) значительном вкладе в концепцию и дизайн исследования или в анализ и интерпретацию данных; 2) подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений; 3) окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Участие, заключающееся лишь в обеспечении финансирования или подборе материала для статьи, не оправдывает включения в состав авторской группы. Общее руководство исследовательским коллективом также не признается достаточным для авторства. Редакция вправе уточнять у авторов вклад каждого в написание статьи. Данная информация может быть опубликована.

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, но оказавшие помощь в проведении исследования по сбору, анализу и интерпретации данных, предоставлению материалов и инструментов, должны быть перечислены с их согласия в разделе «Благодарности». Порядок перечисления авторов определяется их совместным решением.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации (автор, рецензент или редактор) имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и платными заключениями экспертов), прямые или через близких родственников. Возможны и другие причины – личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов.

Авторы при представлении рукописи несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие. Должна быть описана роль спонсора/спонсоров в структуре исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных.

Авторы должны указывать имена тех, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным конфликтом интересов. Если авторы не уверены в наличии конфликта интересов, они должны объяснить ситуацию редактору для её оценки.

Рецензенты должны сообщать редакции обо всех конфликтах интересов, которые могут повлиять на их мнение о рукописи; они должны отказаться от рецензирования конкретной статьи, если считают это оправданным. В свою очередь редакция должна иметь возможность оценить объективность рецензии и решить, не стоит ли отказаться от услуг данного рецензента.

Редколлегия может использовать информацию, представленную в сообщениях о наличии конфликта интересов и о финансовом интересе, как основу для принятия редакционных решений.

Редакторы, которые принимают решения о рукописи, не должны иметь личного, профессионального или финансового интереса/участия в любом вопросе, который они могут решать. Другие члены редакционного коллектива, если они участвуют в принятии решений, должны предоставить редакторам описание их финансовой заинтересованности (так как она может иметь влияние на редакторские решения) и отказаться от участия в принятии решения, если имеет место конфликт интересов.

**Соблюдение прав больных и конфиденциальность.** Больные имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Позволяющая установить личность информация, включая имена больных, инициалы, номера больниц и истории болезни, не должна публиковаться в виде письменных описаний, фотографий и родословных, если только эта информация не представляет большую научную ценность или если больной (или родитель, или опекун) не предоставит (предоставят) письменное согласие на публикацию. Авторы должны сообщить больным, существует ли вероятность того, что материал, позволяющий установить личность, после публикации будет доступен через Интернет. Авторы должны предоставить в редакцию письменное информированное согласие больного на распространение информации и сообщить об этом в статье.

**Защита человека и животных** при проведении научного исследования. Если в статье имеются описания экспериментов с участием человека/людей, авторы должны указать, проводились ли они в соответствии с этическими стандартами комитета, ответственного за эксперименты с участием человека/людей (входящего в состав учреждения или национального) и Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. В сомнительных случаях авторы должны представить обоснование их подходов и доказательство того, что рецензионный совет учреждения утвердил вызывающие сомнения аспекты исследования. При изложении экспериментов с участием животных авторы должны указать, выполнялись ли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, требования национального руководства и руководства учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных.

**Публикация отрицательных результатов.** Многие исследования, показывающие отрицательные результаты, в действительности являются нерешающими/неокончательными. Возможность публикации неокончательных результатов исследований рассматривается редколлекцией в особом порядке, так как часто такие статьи не имеют биомедицинской ценности и расходуют принадлежащие журналу ресурсы.

**Множественные публикации.** Редакция не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации. Эта политика не исключает рассмотрение статьи, не принятой к публикации другим журналом, или полного описания, представленного после публикации предварительных результатов, т.е. тезисов или постерных сообщений, представленных на профессиональных конференциях.

**Переписка.** Читатели в случае необходимости могут направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, которые будут напечатаны в журнале. При желании авторы статей могут ответить на замечания.

**Авторские экземпляры** не предусмотрены. Журнал можно получить только по подписке.

С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, можно ознакомиться на сайте [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org) на английском языке, 2010 г., а также на русском языке <http://www.scardio.ru/content/images/documents/Trebovania2010.pdf>

Адрес редакции:

Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, СГМУ, кафедра нормальной физиологии, к. 327.

Контактные телефоны:

(4812) 55-47-22 – редакция журнала «Вестник СГМА»,

(4812) 55-31-96 – научная часть СГМУ.

Электронные адреса редакции:

[huroxia@yandex.ru](mailto:huroxia@yandex.ru),

[normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru)

## ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии»  
в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных материалов

Дата принятия: 1 января 2014 года

Срок действия: постоянно

Утверждаю

Главный редактор, профессор



И. В. ОТВАГИН

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля научного журнала, которые должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам публикаций, рецензентам, членам редакционной коллегии и редакционного совета, сотрудникам редакции, рекламодателям.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого рабочего состояния журнала, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях, начинаниях, предназначенная для широкого круга лиц, формирующая или поддерживающая соответствующий интерес к физическому, юридическому лицу, товарам, идеям, начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний (Федеральный закон «О рекламе от 14.06.1995).

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах журнала только на платной основе.

Журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» гарантирует равные условия всем организациям-производителям медицинского оборудования, лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения в отношении размещения адекватных информационных материалов на своих страницах.