



# Медицинский вестник

ЮГА РОССИИ

№ 4 2016

РОСТОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ



ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

Ростов-на-Дону

Научно-практический медицинский журнал № 4 2016  
Медицинский вестник Юга России (октябрь–декабрь)

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Издание выходит ежеквартально

**Главный редактор**

Профессор, д.м.н. Шлык С.В.

**Заместители главного редактора:**

Д.м.н., проф. Волкова Н.И.

Д.м.н., доц. Набока Ю.Л.

**Члены редакционной коллегии:**

Проф., д.м.н. Амбалов Ю.М.

Проф., д.м.н. Балязин В.А.

Проф., д.м.н. Батюшин М.М.

Проф., д.м.н. Волков А.Г.

Проф., д.м.н. Домбровский В.И.

Проф., д.м.н. Дроботя Н.В.

Доц., д.м.н. Елисеев Д.Н.

Проф., д.м.н. Женило В.М.

Проф., д.м.н. Иванишко Ю.А.

Проф., д.м.н. Кастанаян А.А.

Проф., д.м.н. Коган М.И.

Проф., д.м.н. Кондратенко Т.А.

Проф., д.м.н. Лебеденко А.А.

Проф., д.м.н. Макляков Ю.С.

Проф., д.м.н. Максюков С.Ю.

Проф., д.м.н. Рымашевский А.Н.

Проф., д.м.н. Сизякина Л.П.

Проф., д.м.н. Сикилинда В.Д.

Проф., д.м.н. Солдаткин В.А.

Д.м.н. Хоронько Ю.В.

Проф., д.м.н. Черкасов М.Ф.

Проф., д.м.н. Шамик В.Б.

Проф., д.м.н. Шатохин Ю.В.

Beckurts K. Tobias E., M.D., Ph.D.

Naber K.G., M.D., Ph.D.

Pfister G., M.D., Ph.D.

**Редакционный совет:**

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Арутюнов Г.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. НАМН Украины, проф. Думанский Ю.В. (Донецк, Украина)

Академик МАИ, проф. Загородний Н.В. (Москва, Россия)

Академик НАМН Украины, проф. Запорожан В.Н. (Одесса, Украина)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Линде В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Академик РАН, проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Мухин Н.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАЕН, РАН, проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Сидоренко Ю.С. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Царегородцев А.Д. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов А.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

**Технический редактор**

Соколова А.В.

**Ответственный секретарь**

Богданова Д.П.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Адрес редакции и издателя:

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

E-mail: [rostgmu-journal@rambler.ru](mailto:rostgmu-journal@rambler.ru)

Дизайн, верстка, печать – типография

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2016 г.

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Цена свободная.

Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса России».

Дата печати 19.12.2016 г. Зак. 425.

Тираж 1000.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-44694 от 21 апреля 2011 г.

©Редакционно-издательский отдел «ГБОУ ВПО РостГМУ», 2010

*Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.*

**Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендуются ВАК для публикаций основных результатов диссертаций на соискание учебных степеней доктора и кандидата наук.**

# Содержание:

## Обзоры

► **Поляков П.П., Липатова А.С., Каде А.Х.**

Механизмы активации и функционирования некоторых генов раннего ответа

**Polyakov P.P., Lipatova A.S., Kade A.H.**

Mechanisms of immediate-early genes activation.....4–11

## Оригинальные статьи

► **Бейлина Н.И.**

Проведение медицинских осмотров с целью диагностики патологии печени и желчевыводящей системы

**Beylina N.I.**

Conduct of medical examinations to diagnose the pathology of the liver and biliary system .....12–17

► **Выхованец Ю.Г., Тетюра С.М., Черняк А.Н., Алешечкин П.А.**

Оценка обезболивающего эффекта и влияющих на него факторов при воздействии экстремально низкой температуры у больных с деформирующими дорсопатиями

**Vyhovanets Y.G., Tetyura S.M., Cherniak A.N., Alyoshechkin P.A.**

Estimation of analgetic effect at extremely low temperature exposure in patients with deforming dorsopathies.....18–22

► **Карсанов А.М., Маскин С.С., Климович И.Н., Карсанова З.О.**

Трудности и перспективы внедрения протокола ускоренного восстановления при раке ободочной кишки

**Karsanov A.M., Maskin S.S., Klimovich I.N., Karsanova Z.O.**

Challenges and prospects for the implementation of the protocol under enhanced recovery to the colon cancer.....23–26

► **Кочубейник Н.В., Иванов А.О., Скляр В.Н., Скокова В.Ю., Бугаян С.Э., Айвазов К.К., Groshilin С.М.**

Респираторные реакции организма при циклическом пребывании человека в нормобарической гипоксической среде

**Kochubeynik N.V., Ivanov A.O., Sklyarov V.N., Skokova V.J., Bugaian S.E., Ayvazov K.K., Groshilin S.M.**

Human respiratory reactions while in the cyclic stay in normobaric hypoxic environment.....27–31

► **Майлян Э.А.**

Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе

**Maylyan E.A.**

The influence of vitamin D receptor gen 283 A>G (BSMI) polymorphism on osteoporosis in postmenopausal women.....32–38

► **Порханов В.А., Завражнов А.А., Афаунов А.А., Блаженко А.Н., Муханов М.Л.**

Анализ факторов, оказывающих влияние на уровень летальности среди пациентов в остром периоде политравмы, госпитализированных в региональный многопрофильный стационар

**Porkhanov V.A., Zavrzhnov A.A., Afaunov A.A., Blazhenko A.N., Mukhanov M.L.**

Analysis of factors influencing the mortality rate among patients with polytrauma in the early stage hospitalized in regional multidisciplinary hospital.....39–44

► **Синицын М.В., Аюшеева Л.Б., Колпакова Л.В.**

Совершенствование химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

**Sinitsyn M.V., Ayusheva L.B., Kolpakova L.V.**

Improvement of tuberculosis chemoprevention in HIV-infected patients.....45–49

► **Сорокин Э.П., Грицан А.И., Пономарев С.В., Шильяева Е.В.**

Особенности анестезиологического обеспечения при экстренных оперативных вмешательствах у пациентов с торакоабдоминальными травмами

**Sorokin E.P., Gritsan A.I., Ponomarev S.V., Shilyaeva Ye.V.**

Features of anesthesia at urgent operative interventions in patients with thoracoabdominal injuries.....50–55

► **Черных А.В., Закурдаев Е.И., Якушева Н.В., Витчинкин В.Г., Закурдаева М.П.**  
Вариантная анатомия межреберных нервов в околопупочной области у лиц с различной формой передней брюшной стенки

► **Чудинов Г.В., Черкасов М.Ф., Пономарев А.В., Коршунов В.В., Скляр Ф.В., Каракозов Д.А., Песков Н.А., Татьянченко А.А.**  
Первый опыт прямой постоянной электрокардиостимуляции пучка Гиса

### **Клинический случай**

► **Асадуллин А.Р., Юлдашев В.Л., Ахметова Э.А.**  
Клинический случай полимофизма потребления метилendioксипировалерона (МДПВ) с кратким обзором проблемы

### **Обмен опытом**

► **Варданян Н.Б., Быковская Т.Ю., Дударев И.В., Левицкая Н.А., Порутчикова Ю.А.**  
Проблемы оценки качества кадрового потенциала медицинской организации

► **Титова С.В., Щипелева И.А., Алексеева Л.П., Марковская Е.И.**  
Перспективные направления научного-исследовательских работ, выполняемых в рамках деятельности проблемной комиссии «холера и патогенные для человека вибрионы» координационного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации

► **Шишов М.А., Полинская Т.А.**  
О внутреннем контроле качества и безопасности медицинской деятельности у новорожденных с атрезией тонкой кишки

**Chernyh A.V., Zakurdaev E.I., Yakusheva N.V., Vitchinkin V.G., Zakurdaeva M.P.**  
Variant anatomy of intercostal nerves at the umbilical region in persons with various forms of anterior abdominal wall.....56–58

**Chudinov G.V., Cherkasov M.F., Ponomarev A.V., Korshunov V.V., Sklyarov F.V., Karakozov D.A., Peskov N.A., Tatyanchenko A.A.**  
First experience of direct constant His bundle pacing..... ..59–62

**Asadullin A.R., Yuldashev V.L., Akhmetova A.A.**  
Medical case of intravenous administration of methylenedioxypropylvalerone (MDVP) with a brief overview of the problem .....63–67

**Vardanyan N.B., Bykovskaya T.Yu., Dudarev I.V., Levickaya N.A., Porutchikova Yu.A.**  
The problem of quality assessment of personnel potential of health organizations.....68–71

**Titova S.V., Shchipeleva I.A., Alekseeva L.P., Markovskaya E.I.**  
Perspective directions of scientific research carried out within the framework of activity of commission for the problem “Cholera and human pathogenic vibrios” of the coordination scientific council on sanitary/epidemiological protection of the territory of the Russian Federation.....72–76

**Shishov M.A., Polynskaya T.A.**  
On internal quality and safety control of medical activity in newborns with intestinal atresia.....77–81

УДК 577.218

П.П. Поляков, А.С. Липатова, А.Х. Каде

## МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ РАННЕГО ОТВЕТА

Кубанский государственный медицинский университет  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: palpal.p@yandex.ru

В статье рассмотрены молекулярные механизмы функционирования генов раннего ответа. Описаны стимулы внешней среды, приводящие посредством ряда систем трансдукции сигнала к активации генов раннего ответа, из которых основное внимание уделено гену *c-fos*. Гены раннего ответа участвуют во многих нормальных и патологических процессах (пролиферации, дифференцировке, канцерогенезе, воспалении и стрессе). Наиболее изученные представители немедленно ранних генов — *c-fos*, *c-jun* и *c-myc* — являются человеческими гомологами соответствующих генов, входящих в состав генома ретровирусов. В статье описаны основные системы трансдукции сигнала, участвующие в индукции транскрипции генов раннего ответа (митоген-активируемые киназы (МАРК), пути трансдукции, связанные с протеинкиназой А и протеинкиназой С, кальций-зависимые пути). Каждая из систем передачи сигнала играет важную роль в активации генов раннего ответа. Трансдукция сигнала в конечном итоге ведет к активации факторов транскрипции и эпигенетическим модификациям, индуцирующим транскрипцию. Многие белковые продукты генов раннего ответа являются факторами транскрипции. Белки *c-Fos* и *c-Jun* представляют собой компоненты фактора транскрипции AP-1, участвующего в активации генов позднего ответа (генов отсроченного ответа или фенотип специфических генов), которые регулируют дифференцировку и пролиферацию клеток. Нарушение активации генов раннего ответа является важным звеном патогенеза многих патологических процессов.

*Ключевые слова:* гены раннего ответа, *c-fos*, митоген-активируемые протеинкиназные каскады.

P.P. Polyakov, A.S. Lipatova, A.H. Kade

## MECHANISMS OF IMMEDIATE-EARLY GENES ACTIVATION

Kuban State Medical University  
4 Sedina st., Krasnodar 350063, Russia. E-mail: palpal.p@yandex.ru

In our article, we focus on molecular mechanisms of immediately early genes expression. We discuss extracellular signals that are transduced into the nucleus through a variety of signaling mechanisms to elicit changes in patterns of immediately early genes expression, chiefly focusing on *c-fos*. Immediate early genes are involved in many different normal and pathological processes including cell differentiation, cell proliferation, metabolism, inflammation, oncogenic transformation and stress. The earliest known and best characterized include *c-fos*, *c-myc* and *c-jun*, genes that were found to be homologous to retroviral oncogenes. We highlight several signaling pathways that induce genes expression such as mitogen-activated protein kinase (MAPK), protein kinase A, protein kinase C, JAK-STAT and calcium-dependent pathways. Each one plays important role in immediate early genes activation. Signal transduction eventually leads to the activation of transcription factors and epigenetic modifications. Immediate early gene products are on average mostly transcription factors. FOS and JUN are major components of the AP-1 transcription factor which is responsible for regulating late genes expression involved in multitude of different function such as cell proliferation and differentiation. Therefore, abnormally immediate early gene expression contributes to pathological processes.

*Keywords:* immediately early genes, *c-fos*, mitogen-activated protein kinases.

Немедленно ранние гены (гены раннего ответа, ранние гены, *immediately early genes*, IEGs) – гены, способные быстро активироваться в ответ на разнообразные стимулы [1]. Продуктами данных генов являются, в первую очередь, факторы транскрипции, а также ряд цитоплазматических ферментов и секретируемых протеинов [2]. Активация немедленно ранних генов, является начальным этапом ответа клетки на разнообразные стимулы: кодируемые ими факторы транскрипции индуцируют экспрессию ряда генов отсроченного ответа или фенотип специфических генов [3]. Последние выполняют разнообразные функции, связанные с процессами пролиферации и дифференцировки, реализацией программируемой клеточной гибели, долговременной потенции и другими процессами [2,3]. Наиболее изученные представители немедленно ранних генов (*c-fos*, *c-jun* и *c-myc*) являются человеческими гомологами соответствующих генов, входящих в состав генома ретровирусов [4]. Первоначально экспрессия данных генов была исследована в культуре 3Т3 фибробластов. В течение 30 минут после стимуляции факторами роста наблюдалась активация более чем 100 генов, при этом уровень мРНК некоторых из них, например, *c-fos*, повышался уже к 5-й минуте воздействия. Столь быстрая индукция экспрессии, не требующая, как предполагалось, синтеза белков *de novo*, определила название «немедленно ранние гены» [2]. К особенно хорошо изученным белковым продуктам, кодируемым ранними генами, относятся представители семейств Fos, Jun, Myc и Egr. К семейству Fos принадлежат: *c-Fos*, *Fra-1* (*Fos-related antigens*), *Fra-2*, *Fos B* и  $\Delta$ *FosB*. Семейство Jun включает в себя *c-Jun*, *JunB* и *JunD*. Представители Egr (*early growth response protein*) это: *Egr-1* (также называется *Krox-24*, *NGFI-A*, *Zif268*, *Tis8*, *ZenK*), *Egr-2* (*Krox-20*), *Egr 3*, *Egr 4*, *Nab1* (*NGFI-A binding proteins 1*) и *Nab2* [1, 5]. Наиболее изученным является, вероятно, ген *c-fos*. Более трех десятилетий исследования его функционирования позволило собрать огромное количество информации, при этом сделанные выводы были частично экстраполированы на все семейство Fos или на все ранние гены. Свойства представителей семейства Fos отражены в табл. 1. Уникальным свойством *c-fos* является способность очень быстро активироваться в ответ на разнообразные стимулы и в течение короткого времени

возвращаться к исходно низкому уровню экспрессии. Уровень активности других представителей семейства Fos повышается отсрочено и сохраняется при повторных стимуляциях, что связано с большим периодом полураспада данных белковых продуктов. Белок  $\Delta$ *FosB* является продуктом альтернативного сплайсинга гена *fosB* и используется как маркер активации нейронов при хронических воздействиях [6]. Паттерны активации представителей семейства Fos представлены на рис. 1.

Экспрессия многих ранних генов при отсутствии воздействующих на клетку стимулов очень низка. К таким генам относятся *c-fos*, *fosB*, *c-jun*, *junB*, *egr-1* [1, 5]. При стимуляции уровень мРНК транскрибируемого гена быстро повышается, что является главным общим свойством всех ранних генов. Активация генов раннего ответа, как правило, происходит в интерфазу. Спектр описанных сигналов, индуцирующих их экспрессию, чрезвычайно широк. Один и тот же стимул вызывает неодинаковый ответ в разных клетках. Основными детерминантами, определяющими характер ответа, являются тип клетки, плотность рецепторов факторов роста и длительность воздействия [7]. Продленная стимуляция приводит не только к количественному изменению экспрессии, но и меняет спектр активируемых генов (табл. 1 и рис. 1). Охватить в данной статье колоссальное разнообразие активирующих стимулов, описанных с момента открытия ранних генов, не представляется возможным. К наиболее значимым и хорошо изученным относятся деполаризация клетки, воздействие на клетку нейромедиаторов, факторов роста, гормонов, воздействие на организм ионизирующего излучения, ультрафиолета, электромагнитного поля, тока, химических агентов, лекарств, наркотических препаратов, световая стимуляция, стимуляция запахами, вынужденное плавание, иммобилизация, депривация сна, интенсивная физическая нагрузка, антигенная стимуляция (в том числе инфекционный процесс), воспаление, свободнорадикальное окисление и боль. [1, 2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Таким образом, как физиологические, так и патологические стимулы индуцируют экспрессию ранних генов. По мнению ряда исследователей, ключевым фактором, оказывающим воздействие на активацию *c-fos*, является элемент новизны [20]. Большинство работ в области изучения свойств и возможностей

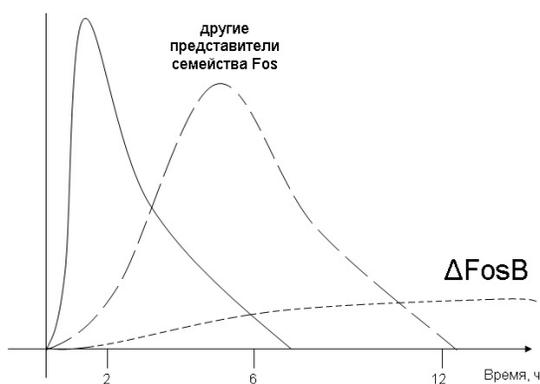
Таблица 1.

#### Характеристика представителей семейства Fos

Белок	Молекулярная масса, кДа	Период полураспада, ч	Ген	Свойства, паттерн активации
<i>c-Fos</i>	55	2	<i>c-fos</i>	Быстрая активация при острых воздействиях
<i>FosB</i>	46	9,5	<i>fosB</i>	Отсроченная активация при острых воздействиях
<i>Fra-1</i>	35	28	<i>fosB/ΔfosB</i>	Активация в ответ на длительное воздействие или повторную стимуляцию
<i>Fra-2</i>	37	208	<i>fosB/ΔfosB</i>	Активация в ответ на длительное воздействие или повторную стимуляцию
$\Delta$ <i>FosB</i>	35-37		<i>fosB</i>	Продукт альтернативного сплайсинга гена <i>fosB</i> , активируется в ответ на длительное воздействие или повторную стимуляцию

использования генов раннего ответа посвящены активации их в нейронах головного мозга, однако их экспрессия обнаружена и в других отделах нервной системы, а также за ее пределами. Наиболее изученный представитель семейства *Fos-c-fos* экспрессируется практически во всех отделах центральной нервной системы в ответ на разнообразные стимулы, при этом фоновый уровень активности минимален [1]. Все разнообразие стимулов, приводящих к активации генов раннего ответа, можно свести к следующим изменениям на клеточном и субклеточном уровнях:

1. Стимуляция соответствующих рецепторов при воздействии нейротрансмиттеров или факторов роста.
2. Клеточный стресс (помещение в гиперосмолярную среду, воздействие ультрафиолета, тепловой шок и пр.),
3. деполяризация клетки,
4. повышение внутриклеточной концентрации кальция,
5. комбинация указанных изменений. Примером последнего может служить увеличение вероятности входа кальция в клетку при стимуляции NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов глутаматом, одним из важнейших медиаторов ЦНС, участвующим как в нормальных, так и патологических процессах, например в развитии центральной сенситизации и формировании хронической боли [21].



**Рисунок 1. Паттерны активации представителей семейства Fos. Максимальное количество белкового продукта *c-Fos* обнаруживается в течение 90-120 минут после стимуляции, в течение нескольких часов уровень возвращается к исходному. Другие представители семейства Fos имеют больший, чем у *c-Fos*, период полураспада, поэтому уровень их активности повышается отсрочено и сохраняется при повторных стимуляциях. Белок  $\Delta$ FosB является маркером активации нейронов при хронических воздействиях.**

#### Активация гена *c-fos*

Индукции транскрипции какого-либо гена предшествует ряд этапов, которые в общих чертах можно описать следующим образом: стимулы, воздействующие на клетку, активируют системы трансдукции сигнала, передающие информацию в ядро, факторам транскрипции и белкам хроматина; модификации последних, в конечном счете, способствуют привлечению и активации РНК-полимеразы II и инициации транскрипции.

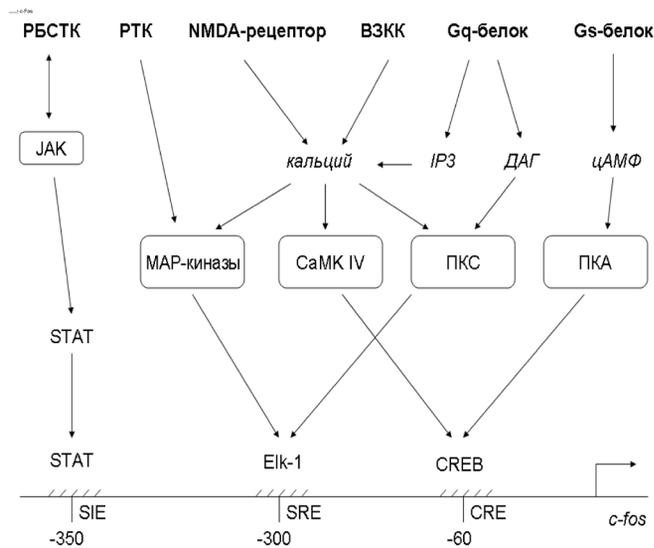
Описанные выше стимулы активируют несколько систем внутриклеточной передачи сигнала: митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), кальций-зависимые пути, каскады протеинкиназы А, протеинкиназы С, JAK-STAT сигнальный путь (рис/ 2).

Взаимодействие многих пептидных гормонов и нейротрансмиттеров с рецепторами, сопряженными с Gs-белками, приводит к активации аденилатциклазы и повышению уровня цАМФ, который взаимодействует с регуляторными субъединицами протеинкиназы А. Данный фермент фосфорилирует множество белков, в том числе фактор транскрипции CREB (cAMP response element-binding protein), взаимодействующий с определенными участками промотора гена *c-fos*, а именно с CRE (cAMP response element). Другая разновидность G-белков — Gq-белки — опосредуют передачу сигнала от некоторых гормонов (например, вазопрессина, окситоцина) и нейромедиаторов путем активации фосфолипазы С цитоплазматической мембраны. Данный фермент катализирует расщепление фосфатидилинозит-4,5-бифосфата на диацилглицерол (ДАГ), остающийся в мембране, и инозит-1,4,5-трисфосфата (IP3), диффундирующий в эндоплазматический ретикулум. ДАГ активирует протеинкиназу С. Инозит-1,4,5-трисфосфат способствует высвобождению из ретикулума кальция, который, среди прочего, также активирует протеинкиназу С. Этот фермент является серин-треониновой киназой и имеет многочисленные мишени фосфорилирования, в частности, фактор транскрипции Elk-1, регулирующий экспрессию *c-fos* (рисунком 2). Эффект ряда синтетических митогенов и опухолевых промоторов, в частности, форболовых эфиров (например, 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетата, 12-О-TetradecanoylPhorbol-13-Acetate, TPA), имитирующих работу ДАГ, но, в отличие от него, имеющих длительный период полураспада, заключается в продолжительной активации протеинкиназы С и индукции экспрессии немедленно ранних генов [22].

Кальций может регулировать внутриклеточные процессы несколькими путями. Он попадает в цитоплазму из внеклеточного компартмента с помощью потенциал-зависимых кальциевых каналов или при стимуляции ионотропных рецепторов (например, NMDA-рецепторов), либо из эндоплазматического ретикулума при стимуляции IP3-рецепторов или риаудиновых рецепторов. Повышение цитоплазматической концентрации кальция активирует ряд кальций-зависимых ферментов, среди которых несколько кальмодулиновых киназ (CaMK) [22]. Мишенью фосфорилирования CaMK IV служит, в том числе, фактор транскрипции CREB, играющий важную роль в индукции экспрессии *c-fos* (рис. 2).

Информация от многих цитокинов и некоторых гормонов (пролактина, эритропоэтина, лептина) воспринимается рецепторами без собственной протеинкиназной активности, которые после взаимодействия с лигандом димеризуются и активируют цитозольный фермент JAK (Janus kinase). Мишенью фосфорилирования данного фермента служит, во-первых, остатки ти-

розина в цитоплазматическом домене рецептора и, во-вторых, молекула STAT (signal transducers and activators of transcription) [22]. Последняя, благодаря описанным модификациям, димеризуется, что экспонирует особую последовательность NLS (nuclear localization sequence), обеспечивающую перемещение в ядро, где STAT индуцирует транскрипцию *c-fos* (рис. 2).



**Рисунок 2. Роль систем трансдукции сигнала в активации гена *c-fos* и регуляторная область гена *c-fos*.**

Пояснения в тексте: VЗКК – вольтаж-зависимые кальциевые каналы, RBSTK – рецептор без собственного тирозинкиназного домена, PTK – рецепторная тирозинкиназа.

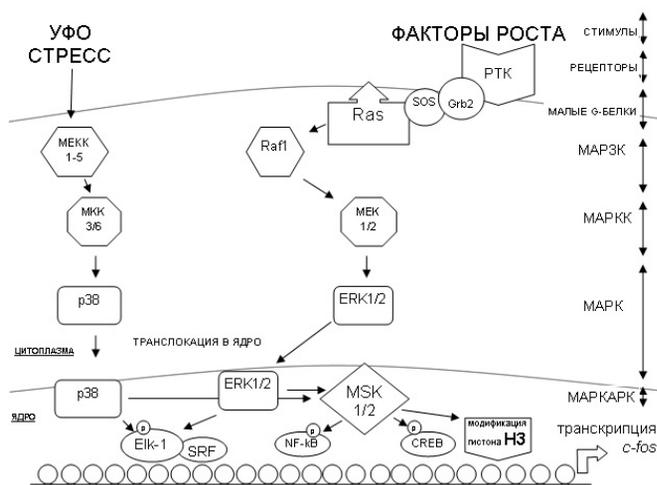
Наиболее важной системой трансдукции сигнала, участвующей в индукции экспрессии *c-fos*, являются, вероятно, каскады митоген-активируемых протеинкиназ [23, 24]. Из них двум путям внутриклеточной передачи информации (RAS-ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) и p38MAPK) принадлежит ключевая роль (рисунок 3). Первый активируется, в первую очередь, митогенными стимулами, второй — факторами клеточного стресса (о чем свидетельствует второе название ферментов p38 — стресс-активируемые киназы (SAPK)). Оба каскада представляют собой цепи тирозиновых и серин-треониновых протеинкиназ, последовательно фосфорилирующих друг друга (киназы киназ MAPK или MAP3K фосфорилируют киназы MAPK или MAPKK, а те, в свою очередь, фосфорилируют MAPK). Конечным результатом передачи сигнала по обоим каскадам является модификация молекул-мишеней, среди которых факторы транскрипции, белки хроматина и ряд серин-треониновых протеинкиназ, называемых MAPKAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase), также способных фосфорилировать факторы транскрипции и белки хроматина. Активация факторов транскрипции и эпигенетические модификации непосредственно влекут за собой индукцию экспрессии непосредственно ранних генов. Среди факторов транскрипции, фосфорилируемых MAPK, представители ETS-семейства, например, Elk1 и ETS1/2, которые связываются с промоторными областями *c-fos*. Для их

работы необходим также ряд регуляторных факторов таких, как SRF (Serum response factor) [2, 25]. К числу MAPKAPK принадлежат: рибосомальная S6 РНК киназа (ribosomal S6 kinase, RSK), MAPK/SAPK-активируемая киназа (MAPK/SAPK-activated kinase, MSK 1/2), MAPK сигнал-взаимодействующая киназа (MAPK signal-interacting kinase 1, MNK1) [2, 29]. Все три фермента активируются ERK, два последних — киназой p38. MSK 1/2 способна, в свою очередь, фосфорилировать факторы транскрипции CREB (cAMP response element-binding protein) и NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), а также белки хроматина, например, серин в положениях 10 и 28 гистона H3 промоторного региона гена *c-fos* [26]. Данные эпигенетические модификации способствуют активации сложной машинерии, включающей фосфосерин-связывающие белки и ацетилтрансферазы, что, в конечном итоге, формирует открытую структуру промоторной области и облегчает транскрипцию. [27].

Итак, конечными результатами передачи сигнала системами трансдукции являются, во-первых, модификация белков хроматина и, во-вторых, активация факторов транскрипции (Elk-1, CREB, NF-kB), которые связываются с разными участками регуляторной области немедленно раннего гена. Оба данных события, в конечном счете, способствуют привлечению РНК-полимеразы II и запуску транскрипции.

### Регуляторная область гена *c-fos*

Факторы транскрипции, как было сказано, являются ДНК-связывающими белками и индуцируют экспрессию генов, взаимодействуя с регуляторными областями последних. К основным регуляторным элементам гена *c-fos* относятся: CRE (cAMP response element), SIE (Sis-inducible enhancer) и SRE (serum-response element) (рисунок 2). CRE имеет последовательность TGACGTCA. С ним могут связываться факторы транскрипции CREB (CRE-binding protein) и AP-1, которые принадлежат семейству транскрипционных факторов bZip (basic region leucine zipper, лейциновая «застежка»). AP-1 является димером и взаимодействует с CRE, если состоит из компонентов Jun-ATF или ATF-ATF. Семейство CREB насчитывает более 10 представителей. Кроме того, продукты альтернативного сплайсинга соответствующих генов обладают как активирующим, так и подавляющим эффектами на транскрипцию. Описан также гомолог гена CREB – CREM (cAMP-responsive element modulator), являющийся цАМФ-зависимым индуктором экспрессии генов раннего ответа. Фактор транскрипции CREB активируется фосфорилированием остатка серина в 133 положении [28, 29]. Данная модификация может осуществляться несколькими протеинкиназами: протеинкиназой А, протеинкиназой С, кальмодулиновой киназой IV и ферментом pp90 RSK (pp90 ribosomal S6 kinase). Дефосфорилирование осуществляется фосфатазами PP-1 (protein phosphatase) или PP-2a. Указанные факторы транскрипции регулируют экспрессию *c-fos* в ответ на воздействие пептидных гормонов и нейротрансмиттеров.



**Рисунок 3. Роль каскадов трансдукции сигнала RAS-ERK и p38MAPK в активации гена *c-fos*.**

Пояснения в тексте: РТК – рецепторная тирозинкиназа, УФО – ультрафиолетовое облучение, MEK – MAPK /ERK киназы, SOS – Son of Sevenless.

Регуляторный элемент SIE распознается молекулой STAT (signal transducer and activator of transcription), являющейся компонентом JAK/STAT сигнальных путей. SRE связывается с SRF (serum-response factor). Помимо названных регуляторных областей ген *c-fos* имеет участки связывания с NF-kB и ряд других.

Среди факторов, подавляющих экспрессию генов раннего ответа, наиболее важным и эффективным, вероятно, является цитозольный глюкокортикоидный рецептор [30, 31]. К другим значимым ингибиторам транскрипции относятся антионкогены p53 и Rb, играющие ключевую роль в правильном прохождении клеточного цикла. [32].

**Роль немедленно ранних генов в норме и при патологии**

Активация немедленно ранних генов является одним из первых этапов ответа клетки на разнообразные вызовы среды. Белковые продукты многих генов раннего ответа, в том числе *c-fos*, *c-jun*, *egr1*, представляют собой факторы транскрипции, которые регулируют экспрессию так называемых фенотип специфических генов или генов позднего ответа. Представители Egr являются факторами транскрипции, имеющими структуру типа «цинковый палец». Кроме Egr структуры данного типа содержат рецепторы глюкокортикоидов, эстрогенов, прогестерона, тиреоидных гормонов, ретиноевой кислоты и другие [33]. Такие молекулы имеют участки приблизительно из 20 аминокислот, содержащие остатки гистидина и цистеина, которые формируют выступы («пальцы»), поддерживаемые ионами цинка. Цинк связан координационными связями с 2 гистидинами и 2 цистеинами. Участки ДНК, распознаваемые Egr, имеют последовательность CCCGGGCCG (Kroх-респонсивный элемент) [5]. Белки *c-Fos* и *c-Jun* формируют молекулу-димер AP-1, которая относится, как было указано выше, к семейству транскрипцион-

ных факторов bZIP (basic leucine zipper - лейциновая «застежка»). Структура, формирующая лейциновую «застежку», состоит примерно из 40 аминокислот. N-концевая треть данной последовательности имеет множество положительно заряженных боковых цепей и образует ДНК-связывающую поверхность. Оставшиеся C-концевые две трети являются собственно лейциновой «застежкой» и формируют протеин-связывающую область, которая необходима для образования димера. Димеризация – необходимое условие функционирования подобных факторов транскрипции, в том числе AP-1 [33]. Подобные белки-регуляторы формируются и двух субъединиц, составляющих гомо- или гетеродимер. Мономеры, входящие в состав AP-1, принадлежат к нескольким семействам ДНК-связывающих белков, к которым, помимо Fos и Jun, относятся ATF (Activating transcription factor: ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF5, ATF6, ATF6B, ATF7), MAF (MAF, MAFA, MAFB, NRL, MAFF, MAFK, MAFK), JDP (Jun dimerization partners) [34]. Белки Fos могут формировать только гетеродимеры, белки Jun способны образовывать гомодимеры и гетеродимеры с Fos, ATF и другими bZip-содержащими транскрипционными факторами: MyoD, NFAT, c-Rel [24]. Последовательность ДНК, с которой связывается димеры Jun-Jun и Jun-Fos называется TRE (TPA-responsive element) и представляет собой последовательность TGAG/CTCA. Димеры Jun-ATF или ATF-ATF связываются, как было указано выше, с цАМФ-респонсивным элементом (CRE), имеющим последовательность TGACGTCA. Помимо этого, белки *c-Jun* и *c-Fos* способны формировать мультимерные комплексы с молекулами Smad 3 и 4, участвуя передаче сигнала от серин/треониновых рецепторных киназ, лигандами которых выступают представители суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF-β) [35].

К наиболее важным и хорошо изученным процессам, регулируемым генами раннего ответа, относят взаимодействие с межклеточным матриксом, изменение адгезивных характеристик клетки, индукцию программируемой клеточной гибели, реакции воспаления, иммунного ответа, реализацию стресс-реакции, долговременную потенциацию и другие. Рассмотрим участие наиболее изученного представителя ранних генов *c-fos* в нескольких важнейших патологических процессах: канцерогенезе, воспалении и стрессе.

Поскольку *c-fos* участвует в процессах репарации, взаимодействия клетки с межклеточным матриксом и соседними клетками, нарушение его работы (вследствие мутации или эпигенетической дизрегуляции), а именно конститутивная экспрессия является одним из механизмов канцерогенеза. Примечательно, что *c-fos*, хотя и активируется, по большей части, митогенными стимулами, не участвует в процессах пролиферации и регуляции клеточного цикла, в отличие, скажем, от *c-myc*, контролирующего экспрессию циклина D [2, 36]. Данный факт, впрочем, не делает роль *c-fos* в формировании злокачественного фенотипа менее значимой. В самом деле, конститутивная экспрессия *c-fos* как было показано в нескольких исследованиях, является маркером канцерогенеза и неблагоприятным прогностическим признаком при раке молочной железы, шейки

матки, поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциноме [2]. Постоянная активация связана с рядом характерных черт опухолевой прогрессии, а именно с повышением инвазивности и усилением ангиогенеза. Данная связь объясняется тем, что фактор транскрипции AP-1 контролирует экспрессию ряда генов, например, нескольких матриксных металлопротеиназ (ММП 1, 3, 9, 13). Данные ферменты в норме участвуют в процессе реорганизации межклеточного матрикса. Гиперэкспрессия соответствующих генов является характерным маркером повышенной инвазивности опухолевых клеток, и, следовательно, способности преодолевать базальную мембрану и метастазировать. Также под контролем AP-1 находится активность гена, кодирующего поверхностный рецептор CD 44. Данная молекула, соединяя актиновый цитоскелет с межклеточными структурами, участвует в изменении формы опухолевой клетки и образовании псевдоподий. Конститутивная экспрессия *c-fos* вносит свой вклад также в нарушения ангиогенеза, характерные для злокачественных опухолей. Это связано, в частности, с тем, что *c-Fos* индуцирует экспрессию гена, кодирующего сосудистый фактор роста D (VEGF D, также называемый Fos-индуцируемый фактор роста или FIGF) [2].

Мутация собственно *c-fos* не относится к числу самых частых мутаций протонкогенов и, будучи изолированной, не приводит к трансформации клетки (последнее, впрочем, актуально для многих протоонкогенов — развитие любой опухоли сопровождается дисфункцией десятков генов). Однако мутации протоонкогенов, кодирующих ряд белков-активаторов экспрессии *c-fos*, которым посвящена данная работа, относятся к наиболее значимым. Так, например, с мутацией Ras связано развитие около 30% всех опухолей человека и до 95% опухолей поджелудочной железы [36]. Мутация Raf является ключевым событием в формировании волосатоклеточного лейкоза почти в 100% случаев и меланомы в 60% случаев, а ингибиторы Raf (вемурафениб) используются в лечении меланомы [36]. Фермент MSK1/2, способный активировать ряд факторов транскрипции (CREB, NF- $\kappa$ B, ATF1, ER81), также является важным протоонкогеном и перспективной мишенью таргетной терапии. Все указанные трансформации протонкогенов приводят к конститутивной экспрессии *c-fos*, что вносит весомый вклад в формирование злокачественного фенотипа [2].

Существуют, впрочем, данные об антионкогенных эффектах *c-fos*. Например, известна роль *c-Fos* в реализации программы апоптоза. Под контролем AP-1 находится экспрессия молекулы TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), на функционировании которой сосредоточено внимание недавних исследований. Данный цитокин рассматривается в литературе как идеальный антиопухолевый агент благодаря его способности запускать апоптоз в опухолевых клетках, не затрагивая здоровые. Химиотерапевтические агенты, индуцирующие апоптоз, например, аналоги ретиноевой кислоты (фенретинид), как считается, также действуют, вызывая экспрессию *c-fos*. Наконец, в

ряде наблюдений гиперэкспрессия *c-Fos* отрицательно коррелировала с выживаемостью клеток опухоли (рака яичника, щитовидной железы, желудка) [2].

Ген *c-fos* играет немаловажную роль в инициации и при некоторых условиях пролонгировании воспалительной реакции. Это реализуется описанным выше способом: белок *c-Fos* в составе фактора транскрипции AP-1 индуцирует экспрессию генов, кодирующих медиаторы воспаления и ферменты, их синтезирующие, или потенцирует эффекты других факторов транскрипции. Наиболее значимыми примерами являются интерлейкин-1 $\beta$ , TLR4 (рецептор макрофагов и других клеток, распознающий липополисахарид бактерий), ММП 1, 3, 9, 13 (участвуют в репарации), фактор транскрипции NFAT (nuclear factor of activated T cells; контролирует работу Т-лимфоцитов, в частности экспрессию интерлейкина 2), индуцибельная NO-синтаза (катализирует образование NO из L-аргинина) и циклооксигеназа-2 (участвует в синтезе простагландинов) [37, 38]. В литературе также обсуждаются противовоспалительные эффекты *c-Fos*, связанные, например, с подавлением продукции интерлейкина 17 и интерферона- $\gamma$  [39].

О важной роли *c-fos* в реализации стресс-реакции, свидетельствуют многочисленные экспериментальные данные. Экспрессия *c-fos* наблюдается во многих структурах стресс-реализующей системы мозга в условиях моделирования физического и психоэмоционального стресса: паравентрикулярном, центральном амигдаллярном ядрах, голубом пятне (locus coeruleus) и прочих [20, 40]. Паттерны экспрессии разнятся в зависимости от характеристик стресса. Не до конца прояснен вопрос о том, всегда ли *c-Fos* функционирует в качестве транскрипционного регулятора, индуцирующего синтез основных медиаторов стресса, или в ряде случаев экспрессия *c-fos* является лишь своеобразным эпифеноменом, сопровождающим активное нейронное, но не имеющее отношения к реализуемой клеткой функции. Так, например, гипотезе о том, что *c-Fos* вовлечен в активацию гена кортиколиберина (важнейшего медиатора гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой стресс-реализующей системы), противоречат наблюдения о более раннем, по сравнению с *c-Fos*, появлении в клетке первичного транскрипта гена кортиколиберина [20]. В любом случае, уникальные свойства *c-fos* делают изучение его экспрессии чрезвычайно удобным инструментом картирования структур мозга, активируемых при различных видах стресса [20].

### Заключение

Гены раннего ответа — группа генов, кодирующих, в первую очередь, факторы транскрипции и вовлеченных в регуляцию метаболизма, пролиферации, дифференцировки, ответа на стрессовые стимулы. Отраженная в названии данной группы, быстрая активация этих генов, индуцируемая многочисленными стимулами, является одним из наиболее ранних этапов ответа клетки на предъявляемые средой требования. Важнейшую роль в иницировании экспрессии немедленно ранних

генов играют каскады митоген-активируемых протеинкиназ, передающих информацию к внутриклеточным молекулам-мишеням, среди которых ряд факторов

транскрипции. Последние, в свою очередь, связываясь с регуляторными областями генов раннего ответа, индуцируют транскрипцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Herdegen, T. Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox, and CREB/ATF proteins / T. Herdegen, J. D. Leah //Brain Research Reviews. – 1998. – Vol. 28, № 3. – P. 370-490.
2. Healy, S. Immediate early response genes and cell transformation / S. Healy, P. Khan, J. Davie // Pharmacology & therapeutics. – 2013. – Vol. 137, № 1. – P. 64-77.
3. Семченко, В. В. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты)/ В. В. Семченко, С. С Степанов., Н. Н. Боголепов. – М.: Directmedia, 2014. – 499 с.
4. Курмышкина, О. В. Гены раннего ответа в патогенезе рака шейки матки: обзор. / О.В. Курмышкина, Т.О. Волкова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. -№ 1. – с. 96-105.
5. Bhattacharyya, S. et al. Early growth response transcription factors: key mediators of fibrosis and novel targets for anti-fibrotic therapy/ S Bhattacharyya, M. Wu, F Fang, [et al.] //Matrix Biology. – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. 235-242.
6. Ruffle, J. K. Molecular neurobiology of addiction: what's all the (Δ) FosB about? / J. K. Ruffle // The American journal of drug and alcohol abuse. – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 428-437.
7. Murphy, L. O. MAPK signal specificity: the right place at the right time / L. O. Murphy, J. Blenis //Trends in biochemical sciences. – 2006. – Vol. 31, № 5. – С. 268-275.
8. Саенко, Ю. В. Анализ динамики транскриптома в процессе развития радиационно-индуцированного оксидативного стресса в раковых клетках с нормальным и мутантным геном TP53 / Ю.В.Саенко, М.А. Семенова, Д. А. Викторов [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2013. – Т. 15. – №. 4-3. – С. 755-760.
9. Ходанович, М. Ю. Влияние долговременного ослабления геомагнитного поля на агрессивность лабораторных крыс и активацию опиоидергических нейронов/ М. Ю. Ходанович, Е. В. Гуль, А. Е. Зеленская [и др.] //Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2013. – №. 1 (21).- С. 146-160.
10. de Andrade, J. S. Chronic unpredictable mild stress alters an anxiety-related defensive response, Fos immunoreactivity and hippocampal adult neurogenesis/ J. S De Andrade, I.C Céspedes, R. O Abrão [et al.] //Behavioural brain research. – 2013. – Vol. 250. – P. 81-90.
11. Gulyaeva, N. V. Ventral hippocampus, Stress and psychopathology: Translational implications / N. V. Gulyaeva //Neurochemical Journal. – 2015. – Vol. 9, №. 2. – P. 85-94.
12. Hoffman, A. N. Experience-dependent effects of context and restraint stress on corticolimbic c-Fos expression/ A.N Hoffman, D. P Anouti, M. J Lacagnina [et al.]. //Stress. – 2013. – Vol. 16, №. 5. – P. 587-591.
13. Imbe, H. Repeated forced swim stress enhances CFA-evoked thermal hyperalgesia and affects the expressions of pCREB and c-Fos in the insular cortex/ H Imbe, A. Kimura, T. Donishi [et a.] //Neuroscience. – 2014. – Vol. 259. – P. 1-11.
14. Jayaratne, S. Comparison of Fos Expression in Cardiovascular Brainstem Centers Following Air Jet and Restraint Stress/ S Jayaratne, H Dissanayake, L Prestipino [et al.] //The FASEB Journal. – 2015. – Vol. 29, №. 1 Supplement. – P. LB716.
15. Keshavarzy, F. Expression patterns of c-Fos early gene and phosphorylated ERK in the rat brain following 1-h immobilization stress: concomitant changes induced in association with stress-related sleep rebound / F Keshavarzy, C Bonnet, G Bezhadi [et al.] //Brain Structure and Function. – 2014. – Vol. 220, №. 3. – P. 1793-1804.
16. Matsumoto, K. Social isolation stress down-regulates cortical early growth response 1 (Egr-1) expression in mice / K Matsumoto, K Ono, H. Ouchi [et al.] //Neuroscience research. – 2012. – Vol. 73, №. 3. – P. 257-262.
17. Rajkumar, R. Stress activates the nucleus incertus and modulates plasticity in the hippocampo-medial prefrontal cortical pathway / R Rajkumar, Y Wu, U Farooq [et al.]. //Brain research bulletin. – 2016. – Vol. 120. – P. 83-89.
18. Sugimoto, K. Presentation of noise during acute restraint stress attenuates expression of immediate early genes and arginine vasopressin in the hypothalamic paraventricular nucleus but not corticosterone secretion in rats / K Sugimoto, H Ohmomo, F Shutoh [et al.] //Neuroscience research. – 2015. – Vol. 96. – P. 20-29.
19. Nestler, E. J. Transcriptional mechanisms of drug addiction / E. J. Nestler //Clinical Psychopharmacology & Neuroscience. – 2012. – Vol. 10, №. 3. – P. 136-143.
20. Kovacs, K. J. Measurement of immediate early gene activation c-fos and beyond / K. J. Kovacs //Journal of neuroendocrinology. – 2008. – Vol. 20, №. 6. – P. 665-672
21. Овсянников, В. Г. Особенности патогенеза висцеральной боли / В.Г. Овсянников, С.В. Шлык, А.Е. Бойченко [и др.] // Медицинский вестник Юга России. - 2013. - №3. – С.12 – 19.
22. Nelson, D. L. Lehninger principles of biochemistry/ D. L. Nelson, M. M. Cox. - New York: W. H. Freeman and Company, 2012.
23. Seger, R. MAP Kinase Signaling Protocols / R. Seger (ed.). – New York: Humana Press, 2010.
24. O'Donnell, A. Immediate-early gene activation by the MAPK pathways: what do and don't we know? / A. O'Donnell, Z. Odrowaz, A. D. Sharrocks //Biochemical Society Transactions. – 2012. – Vol. 40, №. 1. – P. 58-66.
25. Galbraith, M. D. Lessons on transcriptional control from the serum response network / M. D. Galbraith, J. M. Espinosa // Current opinion in genetics & development. – 2011. – Vol. 21, №. 2. – P. 160-166.
26. McEwen, B. S. Mechanisms of stress in the brain/ B. S McEwen, N. P Bowles, J. D Gray [et al.] //Nature neuroscience. – 2015. – Vol. 18, №. 10. – P. 1353-1363.
27. Drobic, B. Promoter chromatin remodeling of immediate-early genes is mediated through H3 phosphorylation at either serine 28 or 10 by the MSK1 multi-protein complex / B Drobic, B Pérez-Cadahía, J Yu [et al.] //Nucleic acids research. – 2010. – Vol. 38, №10 - P.3196–3208.
28. Marinho, H. S. Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors / H. S Marinho, C. Real, L. Cyrne [et al.] //Redox biology. – 2014. – Vol. 2. – P. 535-562.
29. Wen, A. Y. The role of the transcription factor CREB in immune function / A. Y. Wen, K. M. Sakamoto, L. S. Miller //The Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 185, №. 11. – P. 6413-6419.
30. Cárcamo-Orive, I. Regulation of human bone marrow stromal cell proliferation and differentiation capacity by glucocorticoid receptor and AP-1 crosstalk / I. Cárcamo-Orive, A. Gaztelumendi, J. Delgado [et al.] //Journal of Bone and Mineral Research. – 2010. – Vol. 25, №. 10. – P. 2115-2125.

31. De Bosscher, K. Glucocorticoid repression of AP-1 is not mediated by competition for nuclear coactivators / K. De Bosscher, W. Vanden Berghe, G. Haegeman // *Molecular endocrinology*. – 2001. – Vol. 15, №. 2. – P. 219-227.
32. Афанасьев, М. А. Значение гена раннего реагирования *c-fos* и продуктов его экспрессии в нейронах при различных воздействиях / М. А. Афанасьев, С. Л. Кузнецов // *Биомедицина*. – 2013. – Т. 1. – №. 1. – С. 109-116.
33. Courey, A.J. Mechanisms in transcriptional regulation/ A. J. Courey. - Los Angeles: Blackwell Publishing, 2008.
34. Kontos, C. K. The role of transcription factors in laboratory medicine / C. K. Kontos, A. Scorilas, A. G. Papavassiliou / *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2013. – Vol. 51, №. 8. – P. 1563-1571.
35. Zhang, Y. Smad3 and Smad4 cooperate with *c-Jun/c-Fos* to mediate TGF- $\beta$ -induced transcription/ Y. Zhang, X. H. Feng, R. Derynck // *Nature*. – 1998. – Т. 394, №. 6696. – P. 909-913.
36. Kumar, V. Robbins and Cotran pathologic basis of disease/ V. Kumar, A. Abbas, J. Aster [et al.]. - Elsevier Health Sciences, 2014.
37. Shiozawa, S. Pathogenesis of joint destruction in rheumatoid arthritis/ S. Shiozawa, K. Tsumiyama, K. Yoshida [et al.] // *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*. – 2011. – Vol. 59, №. 2. – P. 89-95.
38. Kwon, D. J. Suppression of iNOS and COX-2 expression by flavokawain A via blockade of NF- $\kappa$ B and AP-1 activation in RAW 264.7 macrophages/ D. J. Kwon, S. M. Ju, G. S. Youn [et al.] // *Food and chemical toxicology*. – 2013. – Vol. 58. – P. 479-486.
39. Yoshida, R. Forced expression of stabilized *c-Fos* in dendritic cells reduces cytokine production and immune responses in vivo/ R. Yoshida, M. Suzuki, R. Sakaguchi [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2012. – Vol. 423, №. 2. – P. 247-252.
40. Senba, E. Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat/ E. Senba, T. Ueyama // *Neuroscience research*. – 1997. – Vol. 29, №. 3. – P. 183-207.

Получена: 10.08.2016

Received: 10.08.2016

УДК 616.36 – 008.8

Н.И. Бейлина

## ПРОВЕДЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

Казанская государственная медицинская академия  
Татарстан, 420012, Казань, ул. Муштари, 11. E-mail: nataliabeylina@mail.ru

**Цель:** изучить возможность диагностики гепатобилиарной патологии на медицинском осмотре сотрудников предприятия. **Материалы и методы:** проанализированы данные осмотра, анкетирования, ультразвукового исследования гепатобилиарной системы 141 человека (93 женщины и 48 мужчин, от 22 до 74 лет). При необходимости проводились эзофагогастродуоденоскопия, идентификация *H. pylori*, биохимическое исследование крови (глюкоза, холестерин, общий билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, фибриноген), ФиброТест, исследование кала на яйца гельминтов, лямблии, скрытую кровь. **Результаты:** в ходе медицинского осмотра выявлены дискинезия желчевыводящих путей (70.2%), стеатоз печени (24.1%), перипортальный фиброз (17.7%), холестероз желчного пузыря (9.2%), камни желчного пузыря (7.8%), хронический холецистит (5.7%), киста печени (4.9%), гемангиома печени (4.3%), полип желчного пузыря (2.1%), а также сопутствующие заболевания поджелудочной железы, верхних отделов пищеварительной трубки. Патология наблюдается у лиц трудоспособного возраста. **Выводы:** проведение дополнительных профилактических медицинских осмотров улучшает диагностику, качество оздоровительных мероприятий, осуществляемых без отрыва от работы.

*Ключевые слова:* медицинские осмотры; патология гепатобилиарного тракта.

N.I. Beylina

## CONDUCT OF MEDICAL EXAMINATIONS TO DIAGNOSE THE PATHOLOGY OF THE LIVER AND BILIARY SYSTEM

Kazan state medical Academy  
11 Mushtari st., Kazan, 420012, Tatarstan. E-mail: nataliabeylina@mail.ru

**Objective:** to explore the possibility of diagnosis of hepatobiliary pathology at the medical examination of employees. **Materials and methods:** inspection data, questionnaires, ultrasound of the hepatobiliary system 141 people including 93 women and 48 men, ranging in age from 22 to 74 years were analyzed. Esophagogastroduodenoscopy, identification of *Helicobacter pylori*, biochemical blood analysis (glucose, cholesterol, total bilirubine its fractions, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, fibrinogen), FibroTest, research of a feces on eggs of helminths, *Giardia*, fecal occult blood were performed when required. **Results:** the medical examination revealed: GIT (70.2%), hepatic steatosis (24.1%), periportal fibrosis was (17.7%), cholesterol gallbladder (9.2%), gallstones (7.8%), chronic cholecystitis (5.7%), liver cyst (4.9%), hemangioma of the liver (4.3%), gallbladder polyp (2.1%), and comorbidities of the pancreas, upper digestive tube. The pathology observed in individuals of working age. **Conclusions:** carrying out of additional prophylactic medical examinations improves diagnosis, quality of health interventions without interruption from work.

*Keywords:* medical examinations; pathology of the hepatobiliary tract.

### Введение

Заболевания печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей — распространенная патология среди взрослого населения России [1,2]. Частота гепатобилиарной патологии, по данным В.Т. Ивашкина, составляет около 15% в популяции, в том числе до 20% у 60-летних пациентов и более 30% у лиц старше 70 лет [3]. Причины высокой распространенности патологии многообразны: особенности питания (редкий прием пищи, переизбыток, дефицит пищевых волокон в рационе, частое неоправданное использование глубокой термической обработки, консервирования, высушивания продуктов) и постоянное присутствие факторов, приводящих к стрессу, а также гиподинамия и метаболические нарушения [1,2,4,5].

Хроническое течение заболеваний печени, желчного пузыря и желчевыводящих протоков с рецидивированием и неспецифической основной симптоматикой делает актуальной проблему своевременной диагностики с помощью современных неинвазивных технологий [4-11], мер первичной и вторичной профилактики заболеваний гепатобилиарного тракта с широким использованием дополнительных (внеплановых) профилактических медицинских осмотров на предприятиях.

В литературе последних лет по функционированию систем здравоохранения некоторых стран ближнего и дальнего зарубежья, а также России, отражена ориентация здравоохранения на социально-значимые и профессиональные заболевания [12-16]. Согласно законодательству Российской Федерации<sup>1</sup>, проводятся медицинские осмотры работающих и неработающих граждан определенного возраста в рамках диспансеризации взрослого населения в лечебных учреждениях «с целью определения факторов риска, ранней диагностики социально-значимых неинфекционных заболеваний, являющихся основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения Российской Федерации». Работающие граждане по желанию также могут проходить профилактические осмотры в лечебных учреждениях<sup>2</sup>. Работники, занятые на работах с вредными и (или) опасными производственными факторами, профилактическому медицинскому осмотру не подлежат, они в соответствии с законодательством Российской Федерации проходят обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры<sup>3</sup>. Цель таких осмотров — выявление факторов риска профессиональной патологии на рабочем месте, выявление ранних проявлений заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью, определение профпригодности.

В литературе не представлены результаты проведения внеочередных (внеплановых) медицинских осмотров, организованных работодателем с целью выявления патологии, не ассоциированной с профессиональной деятельностью обследуемых (в частности, патологии гепатобилиарной системы).

Цель исследования — изучить возможность выявления гепатобилиарной патологии на внеочередном (внеплановом) медицинском осмотре работников предприятия.

### Материалы и методы

Проанализированы результаты проведенного внеочередного (внепланового) профилактического медицинского осмотра на предприятии Акционерное общество «Казанский Гипронефтепром». Исследование когортное, ретроспективное.

В анализ включены результаты осмотра 141 человека (из них 93 женщины и 48 мужчин в возрасте от 22 лет до 74 лет), отобранных после скрининга (по изменениям, выявленным при ультразвуковом исследовании (УЗИ) печени, желчного пузыря и поджелудочной железы). Использовались метод анкетирования для выявления имеющихся жалоб, осмотр пациентов, УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы с определением моторной функции желчного пузыря. При необходимости дополнительно проводились эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), идентификация *H. pylori* (HP) (дыхательный уреазный тест), биохимическое исследование крови (глюкоза, холестерин, общий билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), фибриноген, ФиброТест (FibroTest) как вспомогательная диагностика степени фиброза печени, исследование кала на яйца гельминтов, лямблии, скрытую кровь.

Методом УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы с определением моторной функции желчного пузыря исследовались экзогенность печени (снижение), форма, размер желчного пузыря, состояние стенок желчного пузыря (уплотнение, утолщение, пристеночные образования), выявлялись уплотнение перипортальной зоны, деформации, врожденные аномалии развития желчного пузыря, сладж-синдром, конкременты в желчном пузыре и желчных протоках, уточнялся тип дискинетических расстройств. Для определения типа дискинезии желчевыводящих путей сопоставлялся объем желчного пузыря натощак и через 1 час после приема желчегонного завтрака (1-2 желтка сырых куриных яиц). При условии уменьшения объема желчного пузыря на  $\frac{1}{2}$ - $\frac{2}{3}$  первоначальной, двигательная функция его расценивается как нормальная; при гиперкинетическом типе дискинезии желчный пузырь сокращается более чем на  $\frac{2}{3}$  своего первоначального объема, при гипокинетическом — менее чем на  $\frac{1}{2}$ . Повышение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП от 1,5 до 3 верхних границ норм рассматривалось как умеренная гиперферментемия, от 3,1 до 10 — как средней степени гиперферментемия, свыше 10 — как высокой степени гиперферментемия. ФиброТестом (FibroTest) с реактивами компании Biopredictive (Франция) оценивалась стадия фиброза с переводом в систему METAVIR: F0 — отсутствие фиброза; F1 — портальный фиброз без обра-

<sup>1</sup>Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. N 36 ан.

<sup>2</sup>Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2012 г. N 1011н.

<sup>3</sup>Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями: Приказ Минздравсоцразвития России от 12 апреля 2011 г. №302н.

зования септ; F2 – портальный фиброз с единичными септами; F3 – множественные порто-центральные септы без цирроза; F4 – цирроз. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica v.6.0». Данные представлены в виде средней величины M, ошибки среднего m. Оценка параметров проводилась с помощью U-критерия Манна-Уитни для любого распределения выборок. Статистиче-

ски значимыми считали различия, если  $p < 0.05$ .

**Результаты**

Ультразвуковым исследованием печени, желчного пузыря и поджелудочной железы выявлены различные отклонения от нормы у 141 человека, в том числе у 93 женщин и 48 мужчин (табл. 1).

Таблица 1

**Выявленная патология (по данным УЗИ)  
Pathology (by ultrasound)**

Патология <i>Pathology</i>	Количество случаев на 100 обследованных <i>The number of cases per 100 examined</i>	Количество мужчин (человек) <i>The number of men (persons)</i>	Количество женщин (человек) <i>The number of women (persons)</i>
Признаки дискинезии желчевыводящих путей <i>Signs of biliary dyskinesia</i>	70.2	36	63
Стеатоз поджелудочной железы <i>Steatosis of the pancreas</i>	33.3	16	31
Стеатоз печени <i>Steatosis of liver</i>	24.1	13	21
Перипортальный фиброз <i>Fibrosis around the ports (periportally)</i>	17.7	9	16
Признаки хронического панкреатита <i>Signs of chronic pancreatitis</i>	10.6	4	9
Холестероз желчного пузыря <i>Holsters gallbladder</i>	9.2	6	7
Камни желчного пузыря <i>Stones in the gallbladder</i>	7.8	5	6
Признаки хронического холецистита <i>Signs of chronic cholecystitis</i>	5.7	2	6
Киста печени <i>Cyst of the liver</i>	4.9	3	4
Гемангиома <i>Hemangioma</i>	4.3	1	5
Полип желчного пузыря <i>Polyp of the gallbladder</i>	2.1	1	2

Таблица 2

**Средний возраст пациентов с выявленной патологией (по данным УЗИ)  
The average age of patients with detected pathology (by ultrasound)**

Патология <i>Pathology</i>	Средний возраст мужчин (лет) <i>The average age of men (years)</i>	Средний возраст женщин (лет) <i>The average age of women (years)</i>
1	2	3
Признаки дискинезии желчевыводящих путей <i>Signs of biliary dyskinesia</i>	45.05 ± 11.3	49.0 ± 8.3
Стеатоз поджелудочной железы <i>Steatosis of the pancreas</i>	54.8 ± 12.5	53.9 ± 10.2
Стеатоз печени <i>Steatosis of liver</i>	53.8 ± 15.0	53.0 ± 9.0
Перипортальный фиброз <i>Fibrosis around the ports (periportally)</i>	46.6 ± 17.5	53.4 ± 11.6
Признаки хронического панкреатита <i>Signs of chronic pancreatitis</i>	43.8 ± 8.1	54.7 ± 12.7

1	2	3
Камни желчного пузыря <i>Stones in the gallbladder</i>	46.2±14.8	57.0±6.4
Признаки хронического холецистита <i>Signs of chronic cholecystitis</i>	53.0±29.7	56.7±9.2
Киста печени <i>Cyst of the liver</i>	63.7±5.9	49.0± 7.0
Гемангиома <i>Hemangioma</i>	72	47.8±13.4
Полип желчного пузыря <i>Polyp of the gallbladder</i>	22	52.5±3.5

Таблица 3

**Выявленная при дополнительном обследовании патология  
Pathology the additional examination**

Патология <i>Pathology</i>	Количество случаев на 100 обследованных <i>The number of cases per 100 examined</i>	Количество мужчин (человек) <i>The number of men (persons)</i>	Количество женщин (человек) <i>The number of women (persons)</i>
Гастродуоденит <i>Gastroduodenitis</i>	27.7	11	28
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (эндоскопически негативная) <i>Gastroezofagealnaya reflux disease (endoscopically negative)</i>	19.9	15	13
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки <i>Peptic ulcer of the duodenum</i>	9.9	9	5
Стеатогепатит <i>Steatohepatitis</i>	5.7	4	4
Функциональная диспепсия <i>Functional dyspepsia</i>	3.5	2	3
Геморрой <i>Hemorrhoids</i>	2.1	1	2
Эрозивный эзофагит <i>Erosive esophagitis</i>	1.4	2	-
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы <i>Hernia hiatal</i>	1.4	1	1
Эрозивный гастрит, ассоциированный с НР <i>Erosive gastritis associated with HP</i>	1.4	1	1
Язвенная болезнь желудка <i>Gastric ulcer</i>	1.4	1	1
Полип желудка <i>Polyp of the stomach</i>	1.4	2	-
Запор <i>Constipation</i>	1.4	-	2
Спаечная болезнь <i>Adhesive disease</i>	0.7	-	1
Пупочная грыжа <i>Umbilical hernia</i>	0.7	1	-
Трещина прямой кишки <i>The crack of the rectum</i>	0.7	1	-

У одного пациента выявлены от одной до трех «УЗИ-находок». Преимущественный возраст пациентов с изменениями по УЗИ — трудоспособный (табл. 2).

При дообследовании работников предприятия были выявлены сопутствующие билиарной патологии заболевания поджелудочной железы, верхних и нижних отделов пищеварительной трубки (табл. 3).

Обсуждение

Ведущие отклонения от нормы, выявленные при УЗИ печени, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, – это дискинезии желчевыводящих путей, что не противоречит литературным данным [1-5]. Чаще выявлялся гипотоническо-гипокинетический вариант ДЖВП – 84.5%. В 90% случаев ДЖВП являлась сопутствующей патологией при язвенной болезни желудка (ЯЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), а также при разнообразных, чаще метаболических и органических, заболеваниях печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей, поджелудочной железы: стеатозах печени, поджелудочной железы, холестерозах желчного пузыря, желчнокаменной болезни (ЖКБ), хронических холециститах и панкреатитах.

Учитывая частоту возникновения дискинезий среди обследованных и их вторичный характер, необходимо активно выявлять дополнительную патологию у пациентов с ДЖВП при проведении медицинских осмотров. В ходе исследования наблюдали сочетания гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) с билиарной патологией (40%) и ожирением (24%), ДЖВП с запорами (67%), холестерозом желчного пузыря и холециститом (58%), ЯБДПК с ДЖВП и холециститом (42%), ЖКБ со стеатозом печени, холецистопанкреатитом (75%), что обосновано патогенетически и не противоречит литературным данным [1-5].

В отечественной литературе по патологии печени, желчного пузыря и поджелудочной железы есть немного работ по гендерным различиям. В данном исследовании среди мужчин в более молодом возрасте выявляются перипортальный фиброз F1-F2 по Фибротесту (46.6±17.5лет), хронический панкреатит (43.8±8.1лет), холестероз, камни и полип желчного пузыря (соответственно 42.5±19.1 года; 46.2±14.8 лет и 22 года), у женщин – образования в печени (киста в 49.0± 7.0 лет, гемангиома в 47.8±13.4), холецистэктомия в анамнезе (52.7±9.1 года). Все различия статистически значимы (p<0.05). Прослежены гендерные возрастные отличия выявленной сопутствующей патологии. В более позднем возрасте у женщин зафиксированы ЯБДПК (49.6±13.9 лет против 37.1±13.8 лет у мужчины), ГЭРБ (56.1±10.7 лет против 47.3±15.9 лет у мужчин), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (57 лет против 40 лет у мужчины), функциональная диспепсия (45.0±7.9 лет против 30.5±2.1 лет у мужчин). У более молодых женщин выявлена клиника постхолецистэктомического синдрома (52.7±9.1 лет против 63.0± 7.1 лет у мужчин). Все различия статистически значимы (p<0.05). Гендерные различия, в том числе по патологии печени, желчного пузыря и поджелудочной железы, следует учитывать при проведении медицинских осмотров.

Активные жалобы (сниженный аппетит, изжогу, тошноту, дискомфорт, тяжесть, ноющие боли в правом подреберье, эпигастрии, трудности опорожнения кишечника) имели только 62% пациентов, у остальных «УЗИ-находки» были «случайными». По поводу имеющих жалоб проходили ранее обследование и лечение 21.4%, в том числе 2 мужчин с ЯБДПК, осложненной

кровотечением; 2 мужчин и 11 женщин, перенесших холецистэктомию по поводу ЖКБ; 1 мужчина и 2 женщины с геморроем; 1 мужчина с трещиной прямой кишки. В 87% случаев пациенты не находили свободно времени для посещения районной поликлиники для консультации у терапевта, прохождения медицинского осмотра, диспансеризации (неудобный график работы врача, ненормированный рабочий день на предприятии). Незначительное ухудшение качества жизни было причиной отказа от визита к врачу в 13% случаев. В данной ситуации организация и проведение дополнительных (внеплановых) профилактических медицинских осмотров на предприятии позволяют охватить работающий контингент медицинской помощью без отрыва от работы.

Всем прошедшим обследование были сделаны назначения, которые касались изменения образа жизни, диеты, медикаментозной терапии, согласно современным рекомендациям ведения пациентов с заболеваниями органов пищеварения [1-4,6,11,14]. Учитывая наличие на предприятии собственной медицинской части, были сформированы группы для динамического наблюдения и проведения оздоровительных мероприятий без отрыва от работы.

Выводы

На дополнительном медицинском осмотре работников предприятия были выявлены следующие патологии гепатобилиарной системы, которые наблюдались у лиц трудоспособного возраста: ДЖВП (70.2%), стеатоз печени (24.1%), перипортальный фиброз (17.7%), холестероз желчного пузыря (9.2%), камни желчного пузыря (7.8%), хронический холецистит (5.7%), киста печени (4.9%), гемангиома печени (4.3%), полип желчного пузыря (2.1%). Среди мужчин в более молодом возрасте выявляются перипортальный фиброз (46.6±17.5лет), холестероз, камни и полип желчного пузыря (соответственно 42.5±19.1 года; 46.2±14.8 лет и 22 года), у женщин — образования в печени (киста в 49.0± 7.0 лет, гемангиома в 47.8±13.4). У более молодых женщин выявлена клиника постхолецистэктомического синдрома (52.7±9.1 лет против 63.0±7.1 лет у мужчин). Все различия статистически значимы (p<0.05). Также были выявлены сопутствующие гепатобилиарной патологии заболевания поджелудочной железы (стеатоз поджелудочной железы, хронический панкреатит), верхних (ГЭРБ, ЯБДПК) и, реже, нижних отделов пищеварительной трубки. При опросе пациентов выявлено, что 62% осмотренных имели активные жалобы, и только 21.4% проходили ранее обследование и лечение по поводу имеющих жалоб.

Проведение дополнительных профилактических медицинских осмотров на предприятиях позволяет выявлять патологию печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, сопутствующей патологии, формировать группы для динамического наблюдения и проведения оздоровительных мероприятий без отрыва от работы.

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логина, А.И. Хазанова. – 2 е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011.- 864 с.
2. Лоранская, И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. - Москва: Форте принт, 2013. - 92 с.
3. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание/ Под ред. В. Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011.- 480 с.
4. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 199 с.
5. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Введение в гепатологию: руководство. Перевод с англ. под ред. В.Т.Ивашкина, А.О.Буеверова, М.В.Маевской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 704с.
6. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени /под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: МЕДнепресс-информ, 2012. – 32 с.
7. Елисеева Л.Н., Будахова Т.М., Долганова Т.Ю., Бочарникова М.И. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 31-36.
8. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени // Consilium Medicum. – 2015 – Т.17, №8. – С. 20–27.
9. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2012. - №1. - С. 35–40.
10. Степанов Ю.М., Диденко В.И. Современные подходы к верификации фиброза печени // Здоров'я України. – 2013. – № 18 (319). – С. 16-17.
11. Siddharth S, Alina MA, Zhen W, Larry JP, Mohammad HM, Rohit L. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies //Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – № 13 (4). – P. 643-654. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>
12. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Что надо делать. Научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 года» Краткая версия. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 96 с.
13. Lekhan V, Rudiy V, Richardson E. Ukraine: Health system review. //Health Systems in Transition. - 2010. - Vol.12. N 8. - P.1–183
14. Richardson E, Malakhova I, Novik I, Famenka A. Belarus: health system review. //Health Systems in Transition. - 2013. - Vol.15. N 5. - P.1–118.
15. Sandier S, Paris V, Polton D. Health care systems in transition: France. // Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. - 147 p.
16. Savas, B. Serdar et al. In: Thomson, S. and Mossialos, E., eds. Heath care systems in transition: Turkey //Copenhagen, European Observatory on Health Care Systems. – 2002. - Vol.4. N4. – P.11.

## REFERENCES

1. Gastroenterologija i gepatologija: diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlja vrachej / pod red. A.V. Kalinina, A.F. Loginova, A.I. Hazanova. 2 e izd. Moscow: MEDpress-inform; 2011.864 p. (In Russ).
2. Loranskaja, I.D. Funkcional'nye rasstrojstva biliarnogo trakta. Moscow: Forte print; 2013. 92 p. (In Russ).
3. Gastroenterologija. Nacional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie/ Pod red. V. T. Ivashkina, T.L. Lapinoi. Moscow: GYeOTAR-Media; 2011. 480 p. (In Russ).
4. Gerok V., Blyum H. E. Zabolevanija pecheni i zhelcheyveditel'noi sistemy. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 199 p. (In Russ).
5. SHiff YU.R., Sorrel M.F., Myeddrej U.S. Vvedenie v gepatologiyu: rukovodstvo. Perevod s angl. pod red. V.T.Ivashkina, A.O.Bueverova, M.V.Maevskoi. Moscow: GYeOTAR-Media; 2011. 704 p. (In Russ).
6. Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni / pod red. V.T. Ivashkina. Moscow: MEDnepress-inform; 2012. 32 p. (In Russ).
7. Yeliseyeva LN, Budashova TM, Dolganova TYu, Bocharnikova MI. Features of diagnostics of nonalcoholic fatty liver disease in clinical practice. Rossiiskie medicinskie vesti. 2009; 14(1):31-36. (In Russ).
8. Maev IV, Kuznecova EI, Andreev DN, Dicheva DT. Sovremennye i perspektivnye podhody k diagnostike nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. Consilium Medicum. 2015;17(8):20–27. (In Russ).
9. Polunina T.E., Maev I.V. Nealkogol'naja zhirovaja bolez'n' pecheni: yepidemiologija, patogenez, diagnostika, lechenie. Consilium medicum. Gastroenterologija. 2012; 1:35–40. (In Russ).
10. Stepanov YUM, Didenko VI. Sovremennye podhody k verifikacii fibroza pecheni. Zdorov'ja Ukraini. 2013;18(319):16-17. (In Ukr).
11. Siddharth S, Alina MA, Zhen W, Larry JP, Mohammad HM, Rohit L. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015;13(4):P. 643-654. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>
12. Ulumbekova G.Ye. Zdravoohranenie Rossii. CHto nado delat'. Nauchnoe obosnovanie «Strategii razvitija zdravoohranenija RF do 2020 goda.» Kratkaja versija. Moscow: GYeOTAR-Media, 2010. 96p.
13. Lekhan V, Rudiy V, Richardson E. Ukraine: Health system review. Health Systems in Transition. 2010; 12(8):1–183
14. Richardson E, Malakhova I, Novik I, Famenka A. Belarus: health system review. Health Systems in Transition. 2013; 15(5):1–118.
15. Sandier S, Paris V, Polton D. Health care systems in transition: France. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004.147 p.
16. Savas, B. Serdar et al. In: Thomson, S. and Mossialos, E., eds. Heath care systems in transition: Turkey. Copenhagen, European Observatory on Health Care Systems, 2002 Vol.4. N4. 11.

Получена: 14.10.2016

Received: 14.10.2016

УДК 616.711-002-007.24-001.186+615.211

Ю.Г. Выхованец, С.М. Тетюра, А.Н. Черняк, П.А. Алешечкин

## ОЦЕНКА ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ЭФФЕКТА И ВЛИЯЮЩИХ НА НЕГО ФАКТОРОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ У БОЛЬНЫХ С ДЕФОРМИРУЮЩИМИ ДОРСОПАТИЯМИ

*Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,  
83003, Украина, Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: tsergmich@mail.ru*

**Цель:** оценить обезболивающий эффект и влияющие на него факторы при воздействии экстремально низкой температуры в условиях криокамеры для общей воздушной криотерапии. **Материалы и методы:** в исследованиях добровольно принимали участие 335 пациентов (144 мужчины и 191 женщина) в возрасте от 20 до 72 лет с патологией опорно-двигательного аппарата (деформирующие дорсопатии) с доминирующим болевым синдромом. Для создания экстремально низкой температуры в исследовании применялась воздушная криогенная камера. **Результаты:** анализ кривых вероятности отсутствия обезболивающего эффекта показал, что у 50,0% исследуемых ориентировочно при ежедневных криотерапевтических процедурах выраженный обезболивающий эффект развивается после  $20 \pm 1,5$  сеанса. **Выводы:** у 95% больных с деформирующими дорсопатиями максимальный лечебный эффект развивается не ранее 30-го дня при ежедневном воздействии экстремально низкой температуры. Влияние возрастных, гендерных и сезонных факторов на эффективность лечения у данного контингента больных статистически невыявлено ( $p > 0,05$ ).

*Ключевые слова:* криотерапия, экстремально низкая температура, обезболивающий эффект, дорсопатии.

Y. G. Vyhovanets, S. M. Tetyura, A.N.Cherniak, P.A. Alyoshechkin

## ESTIMATION OF ANALGETIC EFFECT AT EXTREMELY LOW TEMPERATURE EXPOSURE IN PATIENTS WITH DEFORMING DORSOPATHIES

*M.Gorky Donetsk National Medical University,  
16 Illicha av., Donetsk, 83003, Ukraine. E-mail: tsergmich@mail.ru*

**Objective:** estimate of analgetic effect at extremely low temperature in the conditions of cryochamber for general air cryotherapy. **Materials and methods:** 335 patients (144 males and 191 females) in age from 20 to 72 years with pathology of locomotorium (deforming dorsopathies) took part in researches. Researches were conducted with the use of cryochamber for creation extremely low temperature. **Results:** the analysis of curves of probability of absence of analgetic effect showed that approximately 50,0% of patients had the lasting analgetic effect after  $20 \pm 1,50$  session of treatment. **Conclusions:** for achievement of maximal analgetic effect at 95% patients approximately 30 valuable sessions of general air cryotherapy in the cryochambe required. Influences of age, gender and seasons on efficiency of antinociceptive action at this contingent of patients statistically was not detected ( $p > 0,05$ ).

*Keywords:* cryotherapy, extremely subzero temperature, analgetic effect, dorsopathy.

## Введение

Огромное количество проведенных в последние годы научных исследований доказало высокую клиническую эффективность кратковременного воздействия экстремально низкой температуры на организм человека [1,2]. Результаты таких исследований в настоящее время активно используются в центрах восстановительного лечения и реабилитации пациентов с разнообразной патологией опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы, полиартриты, остеохондроз и др.), в дерматологических клиниках для лечения резистентных к медикаментозным средствам заболеваний (экзема, псориаз, нейродермиты и др.), в аллергологических центрах для комбинированной терапии полиэтиологических аллергических реакций [3,4].

Общеизвестно, что при кратковременном контакте тела человека с воздухом, охлажденным менее чем до  $-110^{\circ}\text{C}$ , возникает кратковременно выраженный температурный стресс [2,5]. В процессе воздействия экстремально холода температура кожи человека кратковременно снижается до  $+(10-20)^{\circ}\text{C}$ . В результате этого включаются в работу абсолютно все терморепторы кожи, перестраиваются сложнейшие механизмы теплопродукции и теплоотдачи в организме, усиливается взаимодействие различных отделов центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, стимулируется работа желез внутренней секреции, что, в конечном счете, ведет к перестройке характера обмена веществ в организме [2,6]. При этом замедляется скорость проведения болевых нервных импульсов, а при температуре кожи  $+5^{\circ}\text{C}$  может наступить полная их блокада [2]. Основным преимуществом таких взаимодействий является, в первую очередь, выраженный (длительностью около 3 часов) обезболивающий эффект [3,7].

Клиническую эффективность воздушной криотерапии чаще всего ставят в зависимость от влияния различных факторов [2,5,7]. С одной стороны, эффективность криотерапии зависит от характеристик температурного воздействия (вид воздействия и его интенсивность, длительность и периодичность криовоздействия, площадь охлаждаемой поверхности кожи, интервал между воздействиями), а с другой – от индивидуальных особенностей пациента (вид патологии и фаза заболевания, возраст, пол, переносимость низкой температуры, наличие сопутствующих заболеваний и др.) [1,4]. Для достижения максимальной клинической эффективности данного физиотерапевтического метода при проведении курсового лечения многими авторами предлагаются разные подходы [4,5,7]. Чаще всего в повседневной клинической практике вид, количество и продолжительность сеансов лечебного низкотемпературного воздействия рассчитываются либо на основе субъективных ощущений пациента, либо на основе результатов объективных данных состояния сердечно-сосудистой системы больного [2,3]. На сегодняшний день проблема оптимального выбора периодичности и длительности воздействия экстремально низкой температуры на пациентов с болевыми синдромами различной этиологии остается дискуссионной, требует дальнейшего изучения и методологического совершенствования [1,5].

Цель исследования – провести оценку обезболивающего эффекта и влияющих на него факторов при воздействии экстремально низкой температуры в условиях криокамеры для общей воздушной криотерапии.

## Материалы и методы

В исследовании добровольно принимали участие 335 пациентов (144 мужчины и 191 женщина) в возрасте от 20 до 72 лет с патологией опорно-двигательного аппарата (деформирующие дорсопатии) с доминирующим в клинической картине болевым синдромом. Исследуемые на момент начала криолечения не принимали каких-либо медикаментозных обезболивающих средств. Все пациенты были разделены на 4 возрастные группы: в первую группу вошли больные в возрасте от 20 до 35 лет (15 мужчин, 40 женщин), вторую – составили пациенты возрастной категории от 36 до 45 лет (18 мужчин и 54 женщины), третью – в возрасте от 46 до 60 лет (93 мужчины и 46 женщин), и четвертую – от 61 до 72 лет (18 мужчин и 51 женщина). Для исследования применялась воздушная групповая криокамера «Zimmer Medizin Systeme» (Германия), которая способна генерировать экстремально низкие температуры воздуха в пределах от  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $-110^{\circ}\text{C}$ .

До проведения курса общей криотерапии были выполнены клинико-лабораторные и инструментальные обследования с целью выявления лиц с абсолютными противопоказаниями для холодового воздействия, к которым относятся гипертоническая болезнь, перенесенный инфаркт миокарда либо мозга (в течение последних 6 месяцев), острые декомпенсированные состояния со стороны внутренних органов и систем, тяжелые хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, нервной системы, мочевыделительной системы в стадии обострения, выраженная патология артериальных сосудов (васкулиты, артерииты, болезнь Рейно), тромбоз эмболическая патология магистральных сосудов [2,5,7]. Обязательным условием участия в исследовании было подписание информированного согласия пациента, при этом были соблюдены этические принципы проведения клинических испытаний и положения Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000 гг.).

Непосредственно до и после сеансов криотерапии каждого пациента осматривали физиотерапевт и невролог, проводились термометрия, пульсовая диагностика и измерение артериального давления. Основным методом определения эффективности лечения являлась экспертная оценка выраженности клинической симптоматики [6]. Дополнительным методом при этом было применение визуально-аналоговых шкал «VAS» выраженности ведущих симптомов [8]. В дальнейшем полученные результаты оценивались по разработанной интегральной шестибальной шкале выраженности обезболивающего эффекта (шкала Лайкерта без средней нулевой точки). В данной интегральной оценочной шкале значение условного показателя «-3» соответствовало отсутствию какого-либо минимального улучшения в состоянии исследуемого, а «+3» максимально выраженному противоболевому эффекту [1].

При подборе схемы общего аэрокриовоздействия учитывались рекомендуемые в практике физиотерапевтического лечения методики для данной патологии [2,5]. Стандартная продолжительность курса составляла не менее 40 ежедневных сеансов. При необходимости курс лечения или сеанс могли быть прерваны по просьбе пациента или объективным причинам.

Математический анализ полученных данных проводился в статистических пакетах прикладных программ «MedCalc v. 11.6.0.0» (MedCalc software bvba) и «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc). Для статистической обработки результатов исследований были применены базовые методы математической статистики: описательная статистика, парные и множественные сравнения, регрессионный анализ. При этом первым этапом обработки данных была проверка принадлежности данных к нормальному закону распределения случайных величин путем проверки нулевой гипотезы с использованием критерия Шапиро-Уилки (при  $n < 30$ ) или Хи-квадрат (при  $n > 30$ ). При парном сравнении использовались параметрические (критерии Стьюдента и Фишера) или непараметрические (W-критерии Уилкоксона и Хи-квадрат) критерии. При сравнении трех или более групп были использованы метод однофакторного дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса и методы множественных сравнений Шеффе или Дана. Учитывая тот факт, что анализируемые данные являются цензурированными, для оценки доли пациентов, у которых событие (максимальный обезболивающий эффект «+3» по интегральной шкале) не произошло, применялся описательный метод Каплана-Майера [9]. Для оценки достоверности различий среди кривых вероятности отсутствия обезболивающего эффекта были использованы методы сравнения кривых выживаемости: лог-ранк тест (log-rank test) или модель пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox proportional-hazards regression) [9]. Во всех случаях в качестве критического уровня значимости принималось значение 0,05.

### Результаты и обсуждение

Исходное состояние организма пациентов характеризовалось 100%-ным доминированием болевого синдрома при анализируемой клинической патологии. Учитывая, что достижение максимального обезболивающего эффекта у пациентов по шкале интегральной оценки соответствует баллу «+3», этот рубеж был предложен как основное событие при использовании метода построения и оценки кривых «выживаемости». В результате проведенных расчетов были рассчитаны и построены кривые вероятности отсутствия обезболивающего эффекта в динамике курса для разных возрастных групп, что изображено на рис.1.

До начала проведения сеансов воздушной аэрокриотерапии у  $27,9 \pm 6,8\%$  исследуемых болевые ощущения были максимально выраженными и оценивались по интегральной шкале на уровне «-3» балла, а у  $72,1 \pm 6,8\%$  пациентов болевые ощущения были умеренно сильные и оценивались на уровне «-2» балла. Пациентов без болевого синдрома в этот период не было. Статистически значимых возрастных межгрупповых различий при оценке степени достижения противоболевого эффекта не выявлено ( $\text{Chi-square} = 2,53; p=0,47$ ).

В динамике курса лечения к 10-му дню во всех исследуемых группах было отмечено увеличение количества пациентов с интегральной оценкой «+3». Так, в I, II и III группах удельный вес больных с максимально выраженным обезболивающим эффектом составил  $36,4 \pm 6,5\%$ ,  $36,1 \pm 5,7\%$  и  $34,5 \pm 4,0\%$ , соответственно. В IV группе доля таких пациентов составила  $24,6 \pm 5,2\%$ . Однако при проведении множественных сравнений статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ( $\text{Chi-square}=2,04; p=0,56$ ).

На 15-й день курсового лечения обобщенная межгрупповая доля больных, у которых проявился устойчивый обезболивающий эффект, составила  $58,1 \pm 7,5\%$ . В этот период лечения межгрупповых различий также выявлено не было ( $\text{Chi-square}=1,38; p=0,58$ ).

Анализ расположения кривых вероятности отсутствия обезболивающего эффекта у больных с дорсопатиями (рис.1) показал, что медиана «выживаемости» (50,0% обследуемых) приходилась ориентировочно на  $21,0 \pm 2,0$  сеанс курсового лечения, при этом обобщенный удельный вес пациентов с баллом «+3» по интегральной шкале в этот период лечения составил  $74,3 \pm 7,4\%$ , а с баллом «+2» и «+1» –  $8,6 \pm 4,7\%$  и  $17,1 \pm 6,4\%$ , соответственно ( $\text{Chi-square}=69,09; p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что выраженность обезболивающего воздействия при общей экстремальной воздушной криотерапии в каждой группе изменялась постепенно и достигала максимального удельного веса ( $97,1 \pm 4,1\%$ ) после  $30,0 \pm 1,0$  сеанса, при этом не зависела от возрастных характеристик исследуемых групп ( $\text{Chi-square}=0,27; p=0,42$ ). Выявленные особенности обезболивающего воздействия подтверждают научные результаты Владимировой А.А. и соавт., указывающих, что для достижения оптимального анальгетического эффекта у больных с остеохондрозом позвоночника целесообразно применение общей воздушной криотерапии в течение 3 недель [10].

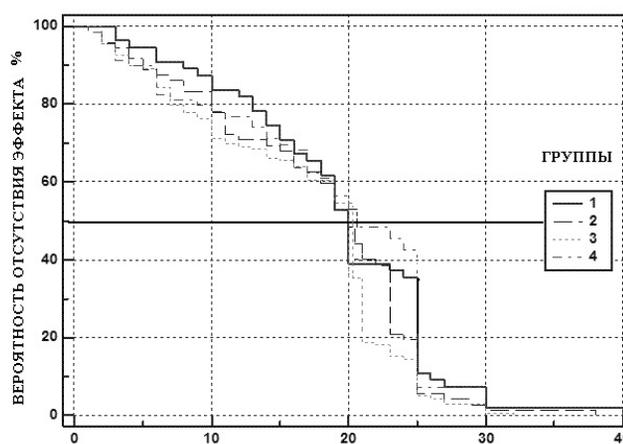
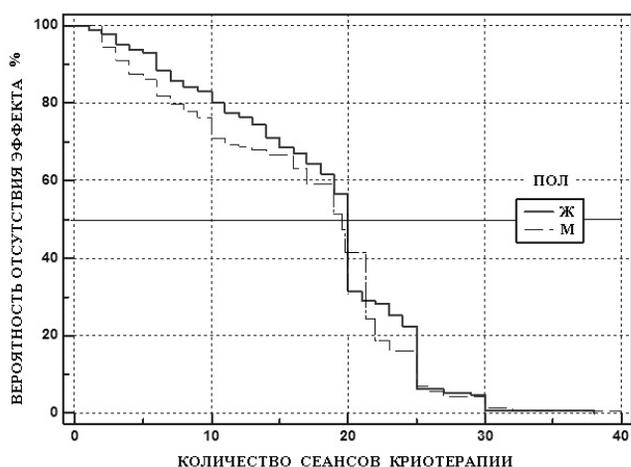


Рис. 1. Кривые вероятности отсутствия обезболивающего эффекта в разных возрастных группах при воздействии экстремально низкой температуры.

Примечание: 1-2-3-4 – возрастные группы; под основным событием понималось достижение выраженного обезболивающего эффекта на уровне «+3» балла по интегральной шкале.

По данным некоторых авторов [1,2,3], существуют доказанные различия терморегуляторных реакций у физические здоровых мужчин и женщин. По данным Бердышева Г.Д. и соавт., у мужчин интенсивнее осуществляется деятельность сердца и выделение пота при нейтральной или повышенной внешней температуре, чем у женщин, при отсутствии различий кожной и ректальной температуры. Кратковременное охлаждение тела у женщин приводит к меньшему замедлению метаболических процессов, чем у мужчин [1,3]. Однако при воздействии экстремально низкой температуры эти различия могут не проявляться, особенно у пациентов с имеющейся сопутствующей возрастной патологией сердечно-сосудистой системы, при которой даже непродолжительный сосудистый спазм может привести к появлению клинических признаков обострения заболевания, а иногда даже к ишемическому повреждению тканей [3]. При этом, очевидно, что время однократной криотермической процедуры может быть для таких пациентов уменьшено, а длительность курса лечения пролонгирована [2, 10].

Для проверки гипотезы гендерного влияния на эффективность лечения у больных с деформирующими дорсопатиями была рассчитана функция вероятности отсутствия лечебного эффекта и построены кривые «выживаемости» с учетом гендерных различий (рис. 2).



**Рис. 2. Кривые вероятности отсутствия обезболивающего эффекта в разных гендерных группах при воздействии экстремально низкой температуры.**

Примечание: м – мужчины, ж – женщины; под основным событием понималось достижение выраженного обезболивающего эффекта на уровне «+3» балла по интегральной шкале.

В результате проведенного анализа было выявлено, что на 10-й день курса удельный вес больных с выраженным обезболивающим эффектом («+3» балла по интегральной шкале) среди женщин увеличился от 0 до  $21,9 \pm 3,9\%$ , а у мужчин – до  $24,0 \pm 3,3\%$  ( $\text{Chi-square}=0,01$ ;  $p=0,94$ ).

Анализ кривых вероятности отсутствия обезболивающего эффекта среди мужчин и женщин показал, что медиана убывания доли пациентов, не достигших такого эффекта, определялась на  $19,0 \pm 1,0$  сеансе от начала курсового воздействия. Статистически значимых

межгрупповых различий при оценке срока достижения противоболевого эффекта у мужчин и женщин выявлено не было ( $\text{Chi-square}=1,74$ ; при  $p=0,187$ ). При расчете показателей лог-ранк теста была подтверждена нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий между кривыми вероятности отсутствия обезболивающего эффекта у мужчин и женщин (критерий  $z=2,06$ ;  $p<0,05$ ). Максимальный удельный вес пациентов ( $96,3 \pm 2,3\%$ ) с выраженным обезболивающим эффектом определялся не ранее  $30,0 \pm 0,5$  сеанса, независимо от гендерных признаков пациентов.

Таким образом, для достижения максимального обезболивающего эффекта у половины наблюдаемых больных потребовалось не менее 20 сеансов аэрокриовоздействия независимо от возраста пациентов и гендерных различий.

Для определения степени влияния ряда независимых факторов (сезонности, гендерных различий, возраста) на выраженность обезболивающего эффекта использовался метод построения многофакторной регрессии (Cox proportional-hazards regression), который позволил оценить степень эффективности криовоздействия через отношение рисков недостижения обезболивающего эффекта. Данные многофакторной модели, учитывающей сезонность, пол исследуемых и их возраст, приведены в табл.1.

Как видно из табл.1, влияние фактора сезонности на эффективность обезболивающего лечения экстремально низкой температурой определялось как незначительное, т.к. коэффициенты модели, характеризующие соотношение летнего и других периодов года, принимали значения от  $0,06 \pm 0,16$  (лето-осень) до  $0,25 \pm 0,16$  (лето-зима) при уровне статистической значимости, превышающей критическое значение ( $p>0,05$ ). Отношение рисков по факторам взаимоотношения сезонов года находилось в пределах от 1,0636 до 1,2869 ( $p>0,05$ ), что говорит о слабой взаимосвязи данного фактора с исходом и соответствует не более 51,5% – 56,3% шанса раннего наступления обезболивающего эффекта у пациентов в теплый период года, чем в холодный или умеренно-холодный. Это свидетельствует об отсутствии влияния фактора сезонности на степень обезболивающего эффекта у данного контингента больных, что совпадает с результатами исследований ряда авторов [2, 4, 5].

Аналогичные результаты отмечались при изучении влияния гендерных и возрастных факторов на степень обезболивающего эффекта при воздействии экстремально низкой температуры. Так, коэффициенты модели, характеризующие гендерные и возрастные факторы, приближаются к нулю ( $p>0,1$  во всех случаях), границы 95% ДИ отношения рисков включают значение 1,0, что достоверно указывает на отсутствие статистически значимых влияний изучаемых факторов на степень выраженности обезболивающего эффекта. Отсутствие влияния возрастных факторов у больных с дорсопатиями на уровень анальгетического эффекта совпадают с результатами Pournon H. и Braun K.P. [5, 7].

Таким образом, проведенный анализ и оценка обезболивающего эффекта экстремально низкой температуры показали, что минимальное количество сеансов, необходимых для формирования стойкого эффекта минимум у 50,0% больных, должна составлять не менее  $20,0 \pm 1,5$ . Максимальный удельный вес пациентов (более 95% больных) с выраженным обезболивающим эффектом формируется

Таблица 1.

**Статистические характеристики многофакторной модели, определяющей зависимость обезболивающего эффекта от изучаемых факторов у больных с деформирующими дорсопатиями при воздействии экстремально низкой температуры**

Факторы	b	±m	ОР	95% ДИ ОР	p
Лето - осень	0,0617	0,1599	1,0636	0,7787 to 1,4528	0,6996
Лето - весна	0,1958	0,1446	1,2163	0,9174 to 1,6125	0,1757
Лето - зима	0,2523	0,1636	1,2869	0,9355 to 1,7705	0,123
Гендерный фактор	0,1677	0,1423	1,1826	0,8960 to 1,5609	0,2385
Возраст	-0,01356	0,05669	0,9865	0,8833 to 1,1018	0,811

Примечание: b – коэффициенты модели для каждого из факторов; ±m – стандартная ошибка коэффициентов модели; ОР – отношения рисков; 95% ДИ ОР – 95% доверительный интервал отношения рисков; p – уровень статистической значимости.

лишь после 30-го сеанса криотерапевтического курсового лечения. При этом степень эффективности обезболивающего воздействия у пациентов с деформирующими дорсопатиями не зависит от влияния возраста, гендерных различий или фактора сезонности (p>0,05).

**Выводы**

При воздействии экстремально низкой температуры на организм пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (деформирующие дорсопатии) обезбо-

ливающий эффект в динамике 40-дневного курса криолечения проявляется постепенно, достигая максимального значения более чем у половины обследуемых пациентов после 20±1,5 сеансов. Для достижения максимального лечебного обезболивающего эффекта у 95% больных потребуется не менее 30-ти ежедневных сеансов общей воздушной криотерапии в условиях криокамеры.

Влияния возрастных, гендерных и сезонных факторов на эффективность противоболового лечебного воздействия у больных с деформирующими дорсопатиями статистически не выявлено (p>0,05).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лях Ю.Е. Количественная оценка эффекта воздействия общей экстремальной воздушной криотерапии на организм человека / Ю.Е. Лях, В.Г.Гурьянов, С.М.Тетюра, С.М.Радченко // Університетська клініка. – 2012. – Т.8, № 1. – С.13-16.
2. Papenfuss W. Power from the Cold / Winfried Papenfuss. – Edition K, holder: Friedrich Kehr, Regensburg. – 1st ed. (in English), 2006. – 142 p.
3. Бердышев Г.Д. Медико-технические основы термологии / Г.Д. Бердышев, Н.М. Уланов. – Киев: Фитосоциоцентр, 2006. – 379с.
4. Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial / H.E. Hirvonen, M.K. Mikkelsson, H. Kautiainen [et al.]. – Leirisalo-Repo, 2006. – P. 67.
5. Pournot H. Time-course of changes in inflammatory response after whole-body cryotherapy multi exposures following severe exercise / H. Pournot // PLoS One. – 01-JAN-2011.– № 6(7). – P. 227-248.
6. Breivik H. Assessment of pain. / H. Breivik, P.C. Borchgrevink, S.M. Allen et al. // British Journal of Anaesthesia. – 2008. – № 101 (1). – P. 17-24.
7. Whole-body cryotherapy in patients with inflammatory rheumatic disease / K.P. Braun, S. Brookman-Amisshah, K. Geissler [et al.] // Med. Klin. (Munich). – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 192-198.
8. Wewers M.E., Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena / Res Nurs Health. – 1990. – № 13. – P. 227-236.
9. Petrie A. Medical statistics at a glance / Aviva Petrie, Caroline Sebin. – Replika Press Pvt. Ltd, India. – 2nd ed., 2005. – 160 p.
10. Владимиров А. А. Использование общей криотерапии для снятия болевого синдрома у пациентов с остеохондрозом позвоночника в период обострения / А. А. Владимиров, Г. А. Гурбич, Д. Г. Измайлов // Криотерапия: безопасные технологии применения: сборник статей / под общ. ред. д-ра мед. наук, проф. О.А. Панченко. – К.: КВИЦ, 2012. – С. 28-32.

Получена: 06.07.2016

Received: 06.07.2016

УДК 616-001.4:616.346-006.6

А.М. Карсанов<sup>1</sup>, С.С. Маскин<sup>2</sup>, И.Н. Климович<sup>2</sup>, З.О. Карсанова<sup>1</sup>

## ТРУДНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРИ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

<sup>1</sup>Северо-Осетинская государственная медицинская академия  
Россия, 362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40. E-mail: karsan@inbox.ru

<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет  
Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1. E-mail: maskins@bk.ru

**Цель:** изучить возможность внедрения протокола ускоренного восстановления (ПУВ) при хирургическом лечении рака ободочной кишки. **Материалы и методы:** на модели лечения 77 пациентов изучена возможность внедрения ПУВ после хирургии рака ободочной кишки. В основной группе (35 больных) был использован адаптированный к условиям конкретного отделения вариант ПУВ. У 42 пациентов контрольной группы была использована традиционная методика периоперационного ведения. **Результаты:** если в структуре послеоперационных осложнений в основной группе преобладали системные эксцессы, то в группе сравнения превалировали как тяжелые интраабдоминальные, так и серьезные экстраабдоминальные осложнения. В основной группе были достигнуты трехкратное снижение частоты общих осложнений (17% против 45%) и сокращение продолжительности послеоперационного периода с 13 до 9,1 суток, при том что средняя частота воспроизводимости компонентов ПУВ оказалась 83,7%. **Заключение:** внедрение локального протокола ПУВ способствует снижению, как общей частоты, так и тяжести послеоперационных осложнений.

*Ключевые слова:* рак ободочной кишки, хирургия, ускоренное восстановление

А.М. Karsanov<sup>1</sup>, S.S. Maskin<sup>2</sup>, I.N. Klimovich<sup>2</sup>, Z.O. Karsanova<sup>1</sup>

## CHALLENGES AND PROSPECTS FOR THE IMPLEMENTATION OF THE PROTOCOL UNDER ENHANCED RECOVERY TO THE COLON CANCER

<sup>1</sup>North-Ossetian State Medical Academy  
40 Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, 362019 Russia. E-mail: karsan@inbox.ru

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russia. E-mail: maskins@bk.ru

**Objective:** examine the possibility of introducing enhanced recovery protocol (ERP) in the surgical treatment of colon cancer. **Materials and methods:** the article on the model of treatment of 77 patients studied the possibility of introducing ERP after surgery for colon cancer. In the study group (35 patients) was used to adapt to the particular branch of option ERP. In 42 patients of the control group it was used traditional methods of perioperative management. **Results:** in the structure of postoperative complications in the study group was dominated by the system, then in the comparison group prevailed as severe intra-abdominal excesses and Extra-serious complications. In the study group had achieved a threefold reduction in the incidence of general complications (17% vs. 45%) and reduction in the duration of the postoperative period, from 13 to 9,1 days in case that the average frequency reproducibility ERP components was 83,7%. **Conclusions:** the introduction of a local ERP significantly reduces is a common frequency and severity of post-operative complications.

*Key words:* colon cancer, surgery, faster recovery.

### Введение

При лечении рака ободочной кишки (РОК) только радикальное хирургическое вмешательство позволяет достигнуть излечения больных. Следует учитывать геронтологический характер проблемы РОК, обуславливающий высокую частоту полиморбидности и частое осложненное течение, ввиду чего радикальное хирургическое лечение сопровождается послеоперационными осложнениями в 26-37% случаев [1, 2, 3].

В современной хирургии и онкологии широко внедряется мультимодальный подход к профилактике послеоперационных осложнений, базирующийся на концепции ускоренного восстановления после хирургии «Fast track surgery» (FTS) [1, 4, 5, 6]. В основе этого подхода заключены интегрированные между собой принципы минимизации последствий операционной постагрессивной реакции. Определяющим в программе является тщательное следование протоколу FTS на всех этапах оперативного лечения и максимально раннее включение реабилитационного компонента в стратегию лечения.

В рамках рандомизированных исследований было установлено, что внедрение протокола FTS позитивно сказывалось на продолжительности послеоперационного пребывания в стационаре, сокращая его при РОК до 4-7 суток, без ущерба для безопасности лечения и частоты повторных госпитализаций [2, 5, 6, 7, 8]. Для Российской Федерации внедрение протокола FTS является новой и не отработанной пока задачей. Несмотря на доказательные преимущества технологии FTS, возможность широкого внедрения в практику отечественных онкохирургических отделений может быть успешно реализована только с учетом кардинально различных моделей организации структурных и материально-технических компонентов отечественной и зарубежных систем здравоохранения.

Цель исследования — изучение возможности внедрения протокола ускоренного восстановления при хирургическом лечении РОК.

### Материалы и методы

В работе проведен анализ результатов планового хирургического лечения 77 пациентов РОК, оперированных открытым способом в период с 2009 по 2013 гг. В основной группе (35 больных) был использован адаптированный к условиям конкретного отделения вариант протокола FTS. У 42 пациентов контрольной группы была использована традиционная методика периоперационного ведения (табл. 1).

Пациенты не включались в исследование в условиях нерадикального и стомирующего характера операции, тяжести исходного состояния  $\geq$ IV класса по ASA. Потенциально влияющие на исход интеркуррентные заболевания были установлены у 62,7% пациентов из основной и у 67,2% из контрольной группы. На дооперационном этапе элементы протокола FTS включали (в скобках указана частота соблюдения) информирование и тщательное разъяснение пациенту всех особенностей

периоперационного периода (92,4%); отказ от клизм и использования осмотических слабительных, пробиотиков, дюфалака (61,7%); прием прокинетики Итомеда в терапевтической дозировке 5 дней до операции (47,2%); отказ от голодания до операции с приемом высокоуглеводистого вплоть до позднего вечера накануне операции (74,8%); профилактику венозных тромбоэмболических осложнений посредством обеспечения адекватной регидратации (37,4%); периоперационную антибиотико-профилактику (100%).

Во время операции старались выполнять ручное формирование однорядных продольных анастомозов (82,7%); раннее удаление назогастрального зонда (88,6%); контроль за инфузионным режимом в пределах 5 мл/кг/ч (100%); обеспечение нормотермии на всех этапах операции (100%).

В послеоперационном периоде пациенты были обеспечены ингаляцией насыщенного кислорода в течение 2-х часов с поддержкой SpO<sub>2</sub> >95% (84,5%); ранним пероральным приемом жидкости (82,3%) и изокалорических энтеральных смесей через 36 часов (74,3%); ограничением инфузионных процедур двумя сутками (26,4%), дополнительной инфузией при констатации гипотонии или олигурии (68,4%); применением интраперитонеальных технологий введения местных анестетиков с 1-х суток (87,4%); ранним удалением всех катетров и дренажей из брюшной полости (83,8%); ранней активизацией (82,8%) пациентов. Показания к трансфузии эритроцитарной массы ограничивались уровнем гематокрита менее 25% (91%). Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 6.1.

### Результаты

Ранний послеоперационный период был ограничен 30 сутками, именно в пределах этого периода и проводилась интерпретация развившихся осложнения в группах сравнения, согласно классификации Dindo-Clavien [9]. В структуре послеоперационных осложнений в основной группе (табл. 2) преобладали системные (неабдоминальные): цереброваскулярная недостаточность (1), тахикардия и острая сердечная недостаточность, потребовавшая назначения бета-блокаторов (3), повторно был катетеризован мочевой пузырь у 2 больных.

Хирургические осложнения были в виде инцизионных, купированных без применения антибактериальных химиопрепаратов (2).

### Обсуждение

Среди осложнений в контрольной группе были тяжелые интраабдоминальные эксцессы: несостоятельность тонко-толстокишечного анастомоза (1), эвентрация (1), ранняя спаечная (1) и динамическая непроходимость (3), которые потребовали пролонгации послеоперационного периода и способствовали повторной госпитализации (3) на восстановительную операцию (1), а также необходимости в консервативном лечении спаечной обтурационной тонкокишечной непроходимости (1) и глубокой нозокомиальной инфекции области хирургического вмешательства (1).

Таблица 1

## Характеристики пациентов в группах сравнения

Параметры	Основная n=35	Контрольная n=42
Медиана возраста, годы (диапазон)	64 (34-89)	61 (39-86) #
Мужчины (n/%)	14/40	19/45#
Женщины (n/%)	21/60	23/55#
Риск по ASA(n) (I/II/III)	6/24/5	4/32/6#
Медиана индекса массы тела, (диапазон) кг/м <sup>2</sup>	25 (18-34)	26 (17-35) #
Вид операции:		
Гемиколэктомия справа	9	11
Резекция поперечноободочной кишки	3	1
Гемиколэктомия слева и резекция сигмы	23	30
Интраоперационная кровопотеря >400 мл в группе (%)	17	21#
Продолжительность операции > 120 мин в группе (%)	20	26#

#отсутствие достоверных различий по критерию Mann-Whitney

Таблица 2

## Общая характеристика осложнений в группах сравнения

	Основная n=35	Контрольная n=42
Всего осложнений <sup>1</sup> (n/%)	6 (17)	19(45)*
Общие осложнения (n)	4	9*
Хирургические осложнения (n/%)	2	10*
Тип осложнения <sup>2</sup> (n)	4	9*
I	2	3
II	0	3
IIIa	0	2
IIIb	0	1
IVa	0	0
IVb	0	1
V	0	2
Повторная госпитализация (n)	0	2
Медиана продолжительности послеоперационного периода (диапазон)	9,1 (7-17)	13 (10-53)*

<sup>1</sup>имели место более одного осложнения; <sup>2</sup>по классификации Dindo-Clavien

\* различия достоверны (p<0,001 по критерию Mann-Whitney)

В контрольной группе были констатированы также серьезные экстраабдоминальные осложнения: острая кардиореспираторная недостаточность (1), вентилятор-ассоциированная пневмония (2), стрессовая язва двенадцатиперстной кишки, потребовавшая комбинированного эндоскопического гемостаза (1). Имел место один летальный исход в контрольной группе через 1 час после операции от массивной эмболии легочной артерии тромбо-эмболом, несмотря на адекватную по дозе антикоагулянтную терапию.

В основной группе было достигнуто близкое к трехкратному снижению общих осложнений (17% против 45%). Суммарно в контрольной группе доля хирургиче-

ских осложнений достигла 53%, в то время как в основной она составила 33%. Удалось добиться сокращения продолжительности послеоперационного периода в основной группе с 13 до 9,1 суток при том, что средняя частота воспроизводимости компонентов протокола FTS оказалась 83,7%, с диапазоном от 48% до 100%.

Одной из нерешенных в рамках работы задач оказалась проблема обеспечения инструментального контроля адекватной регидрации. Наблюдалась высокая частота вынужденных внутривенных инфузий на фоне самостоятельного приема жидкостей пациентами. Это было обусловлено высокими темпами потерь жидкости по дренажам и высоким уровнем послеоперационно-

го гиперкатаболизма, что на практике чревато высоким риском венозных тромбозов и динамическим илеусом. При отсутствии в клинике транспищевой доплерографии недостаточно ориентироваться в глубине эксикоза по уровню центрального венозного давления и лабораторным данным. В виду этого в дальнейшем необходимо было пролонгировать длительность инфузионного периода в основной группе как минимум до 3-х суток, в отличие от предлагаемых большинством авторов одних суток. Помимо этого, в настоящем исследовании воспроизводимость полного энтерального обеспечения потребностей организма не превысила 28%. Также невозможно было обеспечить полный отказ от применения дренажей брюшной полости, используя их в активном режиме для реали-

зации внутрибрюшных технологий стимуляции перистальтики.

#### Выводы

1. Внедрение локального протокола FTS достоверно способствует снижению как общей частоты, так и тяжести послеоперационных осложнений после хирургического лечения РОК.

2. Основные трудности с реализацией всего комплекса мультимодальной программы FTS были связаны с проблемами материально-технического характера и не являлись структурными и некорректируемыми, а сама концепция FTS может и должна внедряться в сферу практической хирургии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery // *Ann. Surg.* – 2008. – №2. – P. 189-198.
2. Muller S., Zalunardo M.P., Hubner M. et al. Fast-Track Program Reduces Complications and Length of Hospital Stay After Open Colonic Surgery // *Gastroenterology.* – 2009. – № 3. – P. 842-847.
3. Sosada K., Wiewiora M., Piecuch J., Zurawiński W. Fast track in large intestine surgery - review of randomized clinical trials // *Wideochir. Inne. Tech. Malo Inwazyjne.* – 2013. – № 1. – P. 1-7.
4. Aguilar-Nascimento J.E., Salomão A.B., Caporossi C., Diniz B.N. Clinical benefits after the implementation of a multimodal perioperative protocol in elderly patients // *Arq. Gastroenterol.* – 2010. – № 2. – P. 178-183.
5. Braumann C., Guenther N., Wendling P. et al. Fast-Track Colon II Quality Assurance Group: Multimodal perioperative rehabilitation in elective conventional resection of colonic cancer: results from the German Multicenter Quality Assurance Program 'Fast-Track Colon II' // *Dig. Surg.* – 2009. – № 2. – P. 123-129.
6. Maessen J., Dejong C.H., Hausel J. et al. A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection // *Br. J. Surg.* – 2007. – №2. – P. 224-231.
7. Abraham N.S., Byrne C.M., Young J.M., Solomon M.J. Metaanalysis of non-randomized comparative studies of the short-term outcomes of laparoscopic resection for colorectal cancer // *ANZ J. Surg.* – 2007. – № 7. – P. 508-516.
8. Rodríguez-Cuellar E., Ruiz López P., Romero Simó M. et al. Analysis of the quality of surgical treatment of colorectal cancer, in 2008. A national study // *Cir. Esp.* – 2010. – № 4. – P. 238-246.
9. Dindo D., Demartines N., Clavien P-A. Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey // *Ann. Surg.* – 2004. – № 2. – P. 205-213.

Получена: 19.08.2016

Received: 19.08.2016

УДК 615.835:33:612.33

Н.В. Кочубейник<sup>1</sup>, А.О. Иванов<sup>2</sup>, В.Н. Скляр<sup>1</sup>, В.Ю. Скокова<sup>1</sup>,  
С.Э. Бугаян<sup>1</sup>, К.К. Айвазов<sup>3</sup>, С.М. Грошили<sup>1</sup>

## РЕСПИРАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ПРИ ЦИКЛИЧЕСКОМ ПРЕБЫВАНИИ ЧЕЛОВЕКА В НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ СРЕДЕ

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29,

<sup>2</sup>Военно-морская академия

Россия, 197342, Санкт-Петербург, Ушаковская наб., 17/1,

<sup>3</sup>907-й Объединенный учебный центр ВМФ России

Россия, 299001, Севастополь, ул. Лазаревская 1.

**Цель:** оценка респираторных реакций человека при циклическом пребывании в искусственных гипоксических газовых средах с содержанием  $O_2$  17% (ИГГС-17). **Материалы и методы:** обследованы 12 мужчин (25-52 лет), у которых при циклическом пребывании в ИГГС-17 (по 2 часа ежедневно, число процедур 15) оценивалась функция внешнего дыхания (ФВД). **Результаты:** при пребывании в ИГГС-17 у обследованных зафиксировано снижение активности респираторной системы, что проявлялось в умеренной гипофункции дыхательного аппарата, уменьшении вентиляции легких, газообмена и эффективности внешнего дыхания. Дальнейшее проведение процедур сопровождалось статистически значимым снижением выраженности указанных реакций; кроме этого у всех обследованных отмечена также оптимизация параметров ФВД в обычных условиях. **Заключение:** выявленные реакции ФВД при пребывании человека в ИГГС-17 отражают «переход» клеток и тканей на более экономный режим деятельности, что позволяет организму переносить такие гипоксические состояния без выраженного напряжения механизмов кислородного транспорта.

*Ключевые слова:* искусственная гипоксическая среда, респираторные реакции.

N.V. Kochubeynik<sup>1</sup>, A.O. Ivanov<sup>2</sup>, V.N. Sklyarov<sup>1</sup>, V.J. Skokova<sup>1</sup>, S.E. Bugaian<sup>1</sup>,  
K.K. Ayvazov<sup>3</sup>, S.M. Groshilin<sup>1</sup>

## HUMAN RESPIRATORY REACTIONS WHILE IN THE CYCLIC STAY IN NORMOBARIC HYPOXIC ENVIRONMENT

<sup>1</sup>Rostov State Medical University

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don 344022, Russia,

<sup>2</sup>Naval Academy

17/1 Ushakov's embankment, Saint Petersburg 197342, Russia,

<sup>3</sup>907 United Training Center Navy,

1 Lazarevskaya str., Sevastopol 299001, Russia.

**Objective:** to assess the human adaptive respiratory responses formed in during cyclic stay in artificial hypoxic gaseous environment with oxygen content in nitrogen of 17% (AHGE-17). **Materials and methods:** in 12 male, aged 25-52 in during cyclic stay in AHGE-17 (daily, for 2 hours, 15 sessions in total) was evaluated external respiratory function (ERF). **Results:** in response to stay in AHGE-17 the test subjects showed reduced activity of the respiratory system that manifested itself in reducing lung ventilation, gas exchange and respiratory efficiency. Further proceedings are accompanied by statistically significant reduction in the severity of these reactions; In addition, all surveyed also noted optimization of parameters of ERF in normal conditions. **Conclusions:** the identified human reactions of ERF in stay in AHGE-17 reflected the «transition» of cells and tissues to more economical mode of activity that allows the body to endure such hypoxic condition without express of oxygen transport mechanisms.

*Key words:* gas hypoxic mixture, circulatory and respiratory physiological phenomena.

**Введение**

**В**оздействия на организм условий пониженного содержания кислорода в окружающей среде (гипоксическая гипоксия) имеют важное значение в жизни человека. Принципиально по видам формирования гипоксическую гипоксию можно разделить на две большие группы: 1 – имеющую место в естественных условиях обитания (горная, высотная гипоксия, гипоксия замкнутых объемов, гипоксия стесненных пространств и др.); 2 – искусственно созданные гипоксические газоздушные среды (ИГГС). Последние применяются в нескольких направлениях жизнеобеспечения человека. Во-первых, ИГГС используются для снижения пожароопасности обитаемых герметизируемых объектов (летательные аппараты, подводные обитаемые объекты, специальные объекты закрытого типа и т.д.). Данному направлению использования ИГГС в настоящее время уделяется повышенное внимание в нашей стране и за рубежом, особенно в военной медицине, физиологии военного труда, экстремальной медицине [1,2]. Доказано, что при формировании в герметичном помещении нормобарических ИГГС с содержанием кислорода около 15-16% пожаро- и взрывоопасность объекта снижаются в несколько раз, при этом в течение длительного времени допустима жизнедеятельность персонала без использования изолирующих средств защиты [1,2]. Во-вторых, нормобарические ИГГС применяются в клинической и реабилитационной медицине для проведения, так называемой, «гипоксической терапии» (ГТ), которая широко назначается для профилактики и лечения многих заболеваний, восстановления нарушенных функций здорового и больного человека [3-5].

В связи с этим, углубленное исследование физиологических компенсаторных реакций организма, развивающихся при воздействии на человека нормобарических ИГГС, которые наиболее часто используются для повышения пожаробезопасности обитаемых гермообъектов, а также при проведении ГТ, является важной научно-прикладной проблемой. Учитывая характер воздействия ИГГС, именно респираторные реакции являются одним из важнейших компонентов компенсаторного ответа организма на условия недостатка кислорода во внешней среде.

Цель исследования — оценка приспособительных респираторных реакций человека при пролонгированном до нескольких часов циклическом пребывании в условиях нормобарических ИГГС с содержанием кислорода около 17% (16,9 кПа). Выбранные параметры гипоксических воздействий примерно соответствовал таковым, которые применяются и в практике ГТ [3-5] и при обеспечении пожарозащищенности жилых гермообъектов [1,2].

**Материалы и методы**

К исследованиям были привлечены 12 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте 25-52 года, имевших нормальный уровень толерантности организма к транзитной гипоксии, что оценивалось, по рекоменда-

циям ряда специалистов [6,7], путем использования пробы с максимальной задержкой дыхания на вдохе. Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследованиях и были застрахованы на случай нарушений здоровья.

Заданные ИГГС (содержание кислорода в азоте 17% – ИГГС-17) формировались с использованием нормобарических гипоксических комплексов (США, РФ). Экспозиция ежедневного пребывания обследованных лиц в ИГГС-17 составляла 2 часа, общее число процедур – 15. Процедуры проводились, как правило, в послеобеденное время.

Для детальной оценки компенсаторно-приспособительных реакций со стороны функции внешнего дыхания (ФВД) были использованы спирометрические комплексы «Охусоп» (Германия) или «Schiller» (Швейцария). Регистрировались следующие параметры ФВД:

- показатели состояния аппарата внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), форсированная жизненная емкость легких (фЖЕЛ, л), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду дыхательного маневра (фЖЕЛ1, л);

- показатели вентиляции легких: частота и глубина дыхания, минутный объем дыхания (МОД, л/мин);

- показатели газообмена: потребление кислорода ( $VO_2$ , мл/мин) и выделение диоксида углерода ( $VCO_2$ , мл/мин).

Рассчитывались также респираторные индексы [8]:

- индекс Тиффно, характеризующий проходимость верхних дыхательных путей;

- коэффициент использования кислорода (КИО<sub>2</sub>), отражающий эффективность внешнего дыхания;

- дыхательный коэффициент (ДК).

Исследования ФВД выполнялись четырёхкратно: при проведении 1, 5, 10 и 15-й процедур, непосредственно перед началом гипоксических воздействий и примерно за 15 мин. до их окончания. Показатели состояния аппарата внешнего дыхания (ЖЕЛ, фЖЕЛ, фЖЕЛ1, индекс Тиффно) на контрольных этапах наблюдения определялись путем проведения проб с максимальным форсированным выдохом, которые при каждом измерении выполнялись трижды, для анализа оставляли лучший результат.

Показатели вентиляции и газообмена на указанных этапах наблюдения регистрировали непрерывно, в течение 10 мин., при нахождении испытуемого в состоянии оперативного покоя в положении сидя. Регистрация показателей проводилась спирометрическим комплексом каждые 10 с, затем показатели были усреднены.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием п.п.п. “Statistica” v.10,0. Результаты представлялись в виде медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>). Оценку значимости различий показателей на этапах наблюдения проводили при помощи непараметрических критериев (Вилкоксона, критерий знаков). Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при уровне значимости  $p < 0,05$ . Проведение исследований было организовано и проведено в соответствии с положениями и принципами действующих международных и российских законода-

Таблица 1

Параметры функции внешнего дыхания испытуемых (n=12) на этапах наблюдения [Me, (Q25; Q75)]  
*Parameters of the function of external respiration of tests (n = 12) at the stages of observation [Me, (Q25; Q75)]*

№ процедуры № procedure	Условия измерения Condition of measurement	Показатели, ед. изм. Indicators, un. of meas.							
		ЖЕЛ, л Vital Capacity, l	Индекс Тифф- но, % Forced Expiratory Volume, %	VO <sub>2</sub> , л/мин VO <sub>2</sub> l/min	VCO <sub>2</sub> , л/мин VCO <sub>2</sub> l/min	МОД, л/ мин Pulmonary ventilation, l /min	КИО <sub>2</sub> , мл/л Oxygen utilization quotient, ml/l	ДК, отн. ед. Respiratory Quotient, rel. un.	
1	Нормоксия normoxia	5,04 (4,29; 5,51)	95 (94; 96)	0,490 (0,387; 0,514)	0,400 (0,302; 0,470)	16 (11; 17)	30,6 (29,0; 32,0)	0,82 (0,76; 0,85)	
	ИПГС-17 gas hypoxic mixture -17	4,85 (4,08; 5,17) p=0,031	94 (94; 94) p=0,033	0,363 (0,305; 0,410) p=0,002	0,308 (0,210; 0,335) p=0,002	16 (13; 17)	22,4 (20,0; 26,3) p=0,002	0,84 (0,79; 0,86)	
5	Нормоксия normoxia	5,05 (4,40; 5,70)	94 (93; 95)	0,488 (0,409; 0,515)	0,398 (0,277; 0,426)	15 (11; 17)	32,3 (27,7; 34,5)	0,82 (0,77; 0,86)	
	ИПГС-17 gas hypoxic mixture -17	4,90 (4,21; 5,34) p=0,049	93 (93; 94) p=0,045	0,379 (0,312; 0,435) p=0,019	0,315 (0,250; 0,360) p=0,022	15 (12; 17)	23,5 (21,0; 27,7) p=0,003	0,84 (0,79; 0,85)	
10	Нормоксия normoxia	5,14 (4,60; 5,60)	96 (96; 97)	0,450 (0,395; 0,590)	0,378 (0,292; 0,462)	14 (10; 16)	32,0 (32,9; 33,5)	0,84 (0,77; 0,84)	
	ИПГС-17 gas hypoxic mixture -17	5,10 (4,70; 5,30) P=0,047	96 (95; 97) P=0,049	0,398 (0,351; 0,437) p=0,031 P=0,048	0,329 (0,281; 0,352) p=0,033 P=0,045	14 (11; 17)	28,4 (25,2; 35,5) P=0,024 P=0,046	0,83 (0,77; 0,85)	
15	Нормоксия normoxia	5,34 (4,78; 6,00) P=0,041	96 (96; 98)	0,440 (0,340; 0,478) P=0,045	0,353 (0,308; 0,387) P=0,046	13 (10; 14) P=0,042	33,8 (30,5; 34,5) P=0,046	0,81 (0,77; 0,84)	
	ИПГС-17 gas hypoxic mixture -17	5,25 (5,20; 6,10) P=0,017	96 (96; 97) P=0,026	0,413 (0,395; 0,444) p=0,047 P=0,021	0,330 (0,294; 0,346) p=0,044 P=0,035	14 (10; 15) P=0,045	29,5 (27,4; 32,7) p=0,035 P=0,033	0,80 (0,73; 0,88)	

Примечание - уровень значимости различий между условиями нормоксии и ИПГС-17 в рамках одной процедуры - p; уровень значимости различий соответствующих показателей по сравнению с 1-й процедурой - P.

Note - the level of significance the differences between the conditions in normoxia and gas hypoxic mixture -17 within a single procedure - p; the level of significance the differences of related indicators in comparison with the 1st procedure - P.

тельных актов, в частности, с Хельсинской декларацией 1975 г. и ее пересмотра 1983 г. Легитимность исследований подтверждена заключением независимого этического комитета при Северном ГМУ.

### Результаты

Результаты исследований параметров ФВД на контрольных этапах наблюдения представлены в табл. 1.

Анализ результатов первичного (до начала гипоксических воздействий) обследования показал, что для всех испытуемых были характерными сохранность аппарата внешнего дыхания, нормальные значения показателей вентиляции и газообмена при умеренном их «сдвиге» в сторону повышения относительно референтных величин. Последний факт был обусловлен особенностями дыхания через респираторную маску, что является определенной нагрузкой для аппарата внешнего дыхания.

Пребывание обследованных лиц в заданных ИГГС сопровождалось статистически значимыми реакциями показателей ФВД, которые наблюдались практически в течение всего периода наблюдения, что являлось закономерным, учитывая особенности воздействия гипоксического стимула на организм. Так, во время первого обследования в ИГГС отмечено достоверное ( $p=0,043-0,044$ ) уменьшение ЖЕЛ и индекса Тиффно (в среднем на 4,8 и 1,3% от нормоксического уровня, соответственно), что свидетельствовало об умеренном снижении функциональных резервов аппарата внешнего дыхания, обеспечивающего вентиляцию легких. Другим важным фактом явилось достоверное ( $p=0,002$ ) снижение показателей газообмена при пребывании в ИГГС-17 по сравнению с нормоксией (примерно на 25%). По нашему мнению, подобная реакция газообмена при заданной гипоксической нагрузке является следствием трудности для организма обеспечить обычный (нормоксический) уровень объемной скорости поступления кислорода в организм при снижении градиента парциальных давлений по  $O_2$  между альвеолярным воздухом и кровью.

Однако, по-видимому, такое уменьшение потребления кислорода для организма человека с сохранными механизмами кислородного транспорта не является критичным, о чем свидетельствуют отсутствие достоверных параллельных сдвигов вентиляции легких и статистически значимое ( $p=0,002$ ) снижение коэффициента использования кислорода (в среднем на 27%). Следовательно, в подобных условиях организм может переходить на более «экономный» уровень деятельности, ограничивая энергозатраты и функциональную активность тех клеток и тканей, которые не выполняют жизненно важных на данный момент задач.

Зафиксированные факты свидетельствуют об отсутствии системных глубоких перестроек метаболических и пластических процессов в клетках при действии гипоксического стимула выбранной интенсивности, и подобная реакция может рассматриваться как стремление организма максимально снизить потребность в кислороде за счет реализации мобильных компенсаторных возможностей.

Последующее наблюдение показало, что уже к 5-й процедуре пребывания в ИГГС-17 выраженность описанных выше респираторных реакций в ответ на гипоксию и их уровень значимости несколько снижались. По-видимому,

данный феномен является отражением формирования первичных адаптационных сдвигов со стороны газотранспортных систем в ответ на повторяющиеся гипоксические воздействия, обеспечивающие снижение стрессогенности воздействия возмущающего фактора на организм. Данный факт был в дальнейшем подтвержден тем, что на 10-й день наблюдения в период пребывания испытуемых в ИГГС-17 значения таких показателей, как ЖЕЛ, индекс Тиффно,  $VO_2$ ,  $VCO_2$ , КИО<sub>2</sub> оказались на достоверно ( $p=0,045-0,049$ ) большем уровне, чем был зафиксирован при проведении 1-го гипоксического воздействия. При этом изменения ЖЕЛ и индекса Тиффно при воздействии гипоксического стимула оказались незначимыми по сравнению с нормоксическими условиями, отражая адаптацию аппарата внешнего дыхания к пребыванию в условиях дефицита кислорода.

Заключительные исследования ФВД, выполненные у наших испытуемых при проведении 15-й процедуры пребывания в ИГГС-17, дали возможность убедиться, что зафиксированные ранее тенденции к снижению реактивности респираторных показателей в ответ на гипоксический стимул еще более углубились. Так, относительная редуция показателей газообмена при гипоксии составила в среднем лишь около 6-7% от соответствующего нормоксического уровня ( $p=0,044-0,47$ ); эффективность внешнего дыхания (судя по показателю КИО<sub>2</sub>) снижалась в среднем лишь на 13%, то есть более чем вдвое меньше чем при проведении 1-й процедуры. Следовательно, к данному периоду наблюдения вследствие тренирующего эффекта циклических гипоксических воздействий в организме сформировались структурно-функциональные перестройки, направленные на компенсацию кислородного дефицита в окружающей среде, что, в частности, проявилось в большей надежности функционирования системы внешнего дыхания.

Подтверждением является то, что к окончанию периода наблюдения практически у всех участников испытаний отмечены позитивные изменения со стороны параметров ФВД, фиксируемые в обычных (нормоксических) условиях, по сравнению с первичным обследованием. Так, имело место увеличение ЖЕЛ (в среднем на 6%,  $p=0,047$ ), уменьшение показателей газообмена (в среднем на 9-10%,  $p=0,045-0,46$ ), МОД (в среднем на 15%,  $p=0,042$ ) при повышении КИО<sub>2</sub> (в среднем на 10%,  $p=0,046$ ). По всей видимости, зарегистрированные феномены отражают расширение функциональных возможностей респираторной системы и организма в целом в результате проведения циклических гипоксических воздействий, которые можно рассматривать как «гипоксическую тренировку».

### Обсуждение

Полученные в исследовании результаты показали, что циклическое пребывание здорового человека в искусственной гипоксической газовой среде с содержанием кислорода 17% при нормальном давлении сопровождается характерными компенсаторно-приспособительными и адаптационными изменениями со стороны внешнего дыхания. Основной непосредственной реакцией респираторной системы на данный гипоксический стимул является снижение активности функционирования, что, в частности, проявляется в умеренной гипофункции дыхательного аппарата, уменьшении интенсивности газообмена и эффективности внешнего дыхания. Указанные

реакции, по всей видимости, отражают «переход» клеток и тканей жизненно важных органов на более экономный режим деятельности, что позволяет организму переносить такие гипоксические состояния без выраженного напряжения механизмов кислородного транспорта и, следовательно, сохранить имеющиеся функциональные резервы этих механизмов. Следствием циклического пребывания человека в ИГГС-17 (по 2 часа 1 раз в сут. при общем числе процедур 15) является снижение выраженности перечисленных респираторных реакций в ответ на гипоксию, что является свидетельством формирования в организме ранних адаптационных сдвигов, направленных на повышение толерантности клеток и тканей к гипоксии. В качестве другого важного следствия такой гипоксической тренировки можно рассматривать повышение надежности функционирования респираторной

системы в условиях нормоксии, что проявляется в расширении резервных возможностей дыхательного аппарата, уменьшении вентиляции легких и газообмена в покое, а также повышении эффективности внешнего дыхания.

### Заключение

Таким образом, апробированные ИГГС в данном режиме можно рассматривать как допустимые к применению в обитаемых гермообъектах и эффективные для реализации метода нормобарической гипоксической тренировки (терапии).

*Авторы не имеют конфликта интересов.  
Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чумаков В.В. Альтернативные подходы к решению проблемы предотвращения пожаров в герметично замкнутых объемах // Обитаемость кораблей. Обеспечение радиационной и токсикологической безопасности. Материалы Межотраслевой науч.-практ. конф. «Кораблестроение в XXI веке: проблемы и перспективы». – СПб, 2014. – С. 115-118.
2. Архипов А.В., Карпов А.В., Смулов А.В., Чумаков В.В. Обеспечение пожаробезопасности на подводных лодках // Морской сборник. 2013. № 3. С. 2-7.
3. Быковская Т.Ю., Шатов Д.В., Иванов А.О., Беляев В.Ф., Мазур М.В. Влияние искусственной адаптации человека к условиям периодической нормобарической гипоксии на показатели эритроцитарного звена циркулирующей крови // Медицинский вестник Юга России. – № 4. – 2014. – С. 31-34.
4. Колчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия / Под ред. А.З. Колчинской. – Киев: Елта, 2011. – 159 с.
5. Шатов Д.В., Грошилин С.М., Иванов А.О., Анистратенко Л.Г., Лобозова О.В., Болиев О.Э., Кочубейник Н.В. Восстановлений функциональных возможностей организма специалистов опасных профессий путём использования гипоксических газовых сред // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 2. – С. 108-112.
6. Павлов Б.Н., Смолин В.В., Баранов В.М., Соколов Г.М., Куссмауль А.Р., Павлов Н.Б., Шереметова Н.Н., Тугушева М.П., Жданов В.Н., Логунов А.Т., Потопов В.Н. Основы барофизиологии, водолазной медицины, баротерапии и лечения инертными газами / Под ред. А.И. Григорьева. – М.: Грант Полиграф. 2008, 494с.
7. Кулешов В.И., Левшин И.В. Выбор метода баротерапии - периодической гипобарической или гипербарической оксигенации. – СПб., 2002. – 208 с.
8. Загрядский В.П., Сулимо-Самуйлло З.К. Методы исследования в физиологии военного труда / В.П. Загрядский, З.К. Сулимо-Самуйлло. – Л.: Би., 1991. – 112 с.

### REFERENCES

1. Chumakov V.V. Alternative approaches to the problem of fire prevention in the hermetically closed spaces. Obitaemost' korablei. Obespechenie radiatsionnoi i toksikologicheskoi bezopasnosti. Materialy Mezhotraslevoi nauch.-prakt. konf. «Korablestroenie v XXI veke: problemy i perspektivy». 2014; 115-118. (in Russ.)
2. Arkhipov A.V., Karpov A.V., Smurov A.V., Chumakov V.V. Providing fire safety on submarines. Morskoi sbornik. 2013; 3: 2-7. (in Russ.)
3. Bykovskaya T.Yu., Shatov D.V., Ivanov A.O., Belyaev V.F., Mazur M.V. Influence of artificial human adaptation to the conditions of the periodic normobaric hypoxia on the level of circulating blood erythrocyte. Meditsinskii vestnik Yuga Rossii. 2014; 2: 31-34. (in Russ.)
4. Kolchinskaya A.Z. Interval hypoxic training, efficiency, mechanisms of action. Kiev: Elta; 2011. (In Russ.)
5. Shatov D.V., Groshilin S.M., Ivanov A.O., Anistratenko L.G., Lobozova O.V., Boliev O.E., Kochubeinik N.V. Restore functionality capabilities of the organism specialists of dangerous occupations by using hypoxic atmospheres. Meditsinskii vestnik Yuga Rossii. 2014; 2:108-112. (in Russ.)
6. Pavlov B.N., Smolin V.V., Baranov V.M., Sokolov G.M., Kussmaul' A.R., Pavlov N.B., Sheremetova N.N., Tugusheva M.P., Zhdanov V.N., Logunov A.T., Potapov V.N. Basics of barofiziologii, diving medicine, barotherapy and treatment with inert gases. Moscow: Grant Poligraf; 2008. (in Russ.)
7. Kuleshov V.I., Levshin I.V. The choice of method barotherapy - periodic hypobaric and hyperbaric oxygenation. Sankt-Peterburg: Juventa; 2002. (in Russ.)
8. Zagryadskij V.P., Sulimo-Samujillo Z.K. Research methods in physiology of military labor. Sankt-Peterburg: Nayka; 1991. (in Russ.)

Получена: 24.10.2016

Received: 24.10.2016

Э.А. Майлян

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА 283 A>G (BsmI) ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D НА РАЗВИТИЕ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького,  
ДНР, 283003, Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: mea095@yandex.ru

**Цель:** изучить ассоциации полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR с остеопоротическими изменениями в различных участках скелета у женщин в постменопаузальном возрасте. **Материалы и методы:** обследованы 525 женщин в постменопаузе. Остеоденситометрия выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Полиморфизм 283 A>G (BsmI) гена VDR исследовался методом ПЦР в режиме реального времени. **Результаты:** установлены корреляционные связи ( $P<0,05$ ) минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левого и правого бедра, шеек правой и левой бедренных костей, дистального отдела предплечья недоминантной руки с весом женщин ( $r_s$  от 0,36 до 0,54), индексом массы тела ( $r_s$  от 0,28 до 0,42), длительностью постменопаузального периода ( $r_s$  от -0,13 до -0,51). Остеопороз у женщин в области поясничных позвонков L1-L4 имел ассоциации с генотипом GG ( $P=0,009$ ) и аллелем G ( $P=0,016$ ) полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR. Роль полиморфизма 283 A>G (BsmI) в остеопоротических изменениях проксимального отдела бедренных костей и дистального отдела предплечья не установлена ( $P>0,05$ ). **Заключение:** полученные данные могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

*Ключевые слова:* ген рецептора витамина D, полиморфизм, BsmI, женщины, постменопауза, остеопороз.

E.A. Maylyan

## THE INFLUENCE OF VITAMIN D RECEPTOR GEN 283 A>G (BsmI) POLYMORPHISM ON OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

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

**Objective:** to study associations between VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism and osteoporotic changes in various sites of skeleton in postmenopausal women. **Materials and methods:** 525 postmenopausal women were examined. The densitometry was carried out by dual energy X-ray absorptiometry. VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism was investigated by the real-time PCR method. **Results:** this investigation determined correlation ( $P<0,05$ ) between mineral density of lumbar vertebrae L1-L4, left and right proximal femoral neck and total hip, distal forearm of not dominant arm and women body weight ( $r_s$  from 0,36 to 0,54), body mass index ( $r_s$  from 0,28 to 0,42), postmenopausal period duration ( $r_s$  from -0,13 to -0,51). The osteoporosis at L1-L4 lumbar vertebrae had associations with GG genotype ( $P=0,009$ ) and G allele ( $P=0,016$ ) of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism. Correlation between 283 A>G (BsmI) polymorphism and osteoporotic changes in proximal femoral neck and total hip, distal forearm was not established ( $P>0,05$ ). **Conclusions:** the obtained data can be used for detection of predisposition to osteoporosis development in postmenopausal women and treatment-and-prophylactic actions efficiency risings.

*Key words:* vitamin the D receptor gene, polymorphism, BsmI, women, postmenopause, osteoporosis.

## Введение

В структуре заболеваемости по социально-экономической и медицинской значимости остеопороз является ведущей патологией костно-мышечной системы. В развитых странах с увеличением продолжительности жизни наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями остеопороз становится одной из главных причин смерти и потери здоровья как женщин, так и мужчин [1]. Самой распространенной формой заболевания является постменопаузальный остеопороз. В России остеопороз имеет каждая третья женщина в возрасте 50 лет и старше. Статистический анализ показывает, что 40-50% женщин в течение жизни ожидает как минимум 1 перелом, обусловленный остеопорозом [2]. Для предупреждения тяжёлых последствий остеопороза важны эффективная профилактика заболевания, ранняя и качественная диагностика, своевременно начатое эффективное лечение.

Учитывая генетическую составляющую в этиологии и патогенезе остеопороза, практическую значимость могут иметь молекулярно-генетические методы исследования для индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий. Предполагается, что наличие определенных мутаций в некоторых генах может повышать или снижать риск развития остеопороза, влиять на эффективность стандартных профилактических и терапевтических подходов. Одним из генов-кандидатов остеопороза является ген рецептора витамина D (VDR). Ген VDR, который локализован на хромосоме 12q13.11, содержит ряд однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе полиморфизм BsmI (rs1544410) [3].

Анализ имеющихся данных демонстрирует, с одной стороны, несомненную роль гена VDR в формировании костной ткани, а с другой – наличие противоречий в полученных результатах при исследовании ассоциаций его полиморфизмов с показателями минеральной плотности костной ткани и/или риска остеопоротических переломов у женщин в различных регионах мира [4-8]. Кроме того, следует отметить, что изучению роли в развитии постменопаузального остеопороза полиморфизма BsmI гена VDR в странах СНГ внимание уделено крайне недостаточно, а имеющиеся единичные публикации [9,10] не позволяют сделать достаточно обоснованные выводы. Кроме того, комплексные исследования, посвященные изучению связи полиморфизма BsmI гена VDR с показателями остеоденситометрии различных участков скелета женщин в постменопаузальном возрасте, не выполнялись.

Цель исследования — изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR у женщин в постменопаузальном возрасте с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей и дистального отдела предплечья недоминантной руки.

## Материалы и методы

Всего были обследованы 525 женщин в постменопаузальном возрасте. На момент обследования все

женщины имели стойкое отсутствие менструаций как минимум в течение одного года. Критериями исключения являлись прием заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, длительный прием глюкокортикостероидных и психотропных препаратов, гепарина, длительная иммобилизация, наличие овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, ревматических и хронических воспалительных заболеваний.

У всех обследованных женщин устанавливались возраст, рост, вес, длительность постменопаузального периода.

Минеральная плотность костной ткани измерялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Исследование проводилось на уровне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренной кости (Total Hip), в том числе зоны шейки левого и правого бедра (Neck), а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки. Измерения выполнялись с помощью денситометров «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США). Результаты остеоденситометрии представлялись в виде показателей минеральной плотности костной ткани и T-критерия.

Для определения генетического полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR (rs1544410) использовалась периферическая кровь женщин, отобранная натощак с антикоагулянтом динатриевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Выделение ДНК и детекция полиморфизма осуществлялась с помощью коммерческих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ) методом ПЦР в режиме реального времени согласно прилагающихся инструкций. Учет реакции производился на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ «MedStat» и «STATISTICA for Windows 10.0» (StatSoft, Inc.). Для проверки распределения показателей на нормальность использовался критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). В связи с тем что распределение отдельных показателей отличалось от нормального, в описательной статистике использовались непараметрические методы. Вычислялись медиана (Me), ошибка медианы (m), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивали при помощи  $\chi^2$  (анализ таблиц сопряженности – таблицы k x m) и методом углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Для оценки соответствия распределения данных молекулярно-генетического тестирования закону Hardy-Weinberg использовался критерий  $\chi^2$  [11]. Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеопенией и остеопорозом оценивалась по величине отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (95% CI). Статистически значимыми отличия считались при P<0,05.

## Результаты

Возраст обследованных женщин — от 38 до 88 лет, максимальная длительность постменопаузы составила

40 лет. Средние показатели (медиана±ошибка) возраста и длительности постменопаузы составили соответственно 62,0±0,49 и 13,0±0,48 лет. Рост и вес обследованных лиц были установлены на уровне 162,0±0,44 см и 72,0±0,74 кг соответственно. Индекс массы тела, который определялся по формуле ИМТ=m/h<sup>2</sup>, где m – масса тела (кг), h – рост (м), равнялся 27,9±0,68.

В табл. 1 представлены результаты корреляционного анализа вышеуказанных показателей и данных денситометрии костной ткани различных участков скелета. Установлено, что вес и индекс массы тела имели (P<0,05) положительные ассоциации с минеральной плотностью и T-критерием на уровне поясничных позвонков L1-L4 (значения rs от 0,42 до 0,47), всего проксимального отдела левого (rs=0,41-0,46) и правого (rs=0,34-0,40) бедра, шейек левой (rs=0,30-0,38) и правой (rs=0,28-0,36) бедренных костей, дистального отдела предплечья (rs=0,48-0,54). Наряду с этим, результаты денситометрии всех изученных участков скелета имели обратные корреляции (P<0,05) с длительностью постменопаузального периода (значения rs от -0,13 до -0,51). Кроме того, большинство показателей костной ткани имело прямую связь с ростом женщин (rs=0,14-0,20). Исключение составили только лишь ре-

зультаты денситометрии (T-критерий) на уровне дистального отдела предплечья (P>0,05).

Анализ результатов молекулярно-генетического тестирования показал, что распределение генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR соответствовало равновесию Hardy-Weinberg (P=0,50). Подробная частотная характеристика изученного локуса представлена в табл. 2. В общей группе женщин, обследованных в постменопаузальном возрасте, частота аллеля А составила 0,37, а аллеля G – 0,63.

С целью выявления ассоциаций полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR с показателями двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на различных участках скелета все обследованные женщины были поделены на 3 группы исходя из значений T-критерия (здоровые, пациенты с остеопенией и остеопорозом). Выделение трех групп производилось дифференцированно при анализе результатов денситометрии на уровне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левого и правого бедра, шейки левой и правой бедренных костей, дистального отдела костей предплечья недоминантной руки. К группе здоровых по минеральной плотности кости на каждом участке скелета относились женщины с показате-

Таблица 1.

**Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между показателями, полученными при обследовании женщин в постменопаузальном периоде.  
Spearman rank correlation coefficients between the indexes obtained in survey of postmenopausal women.**

Показатели денситометрии костной ткани <i>Bone densitometry indexes</i>	Рост, см <i>Height, cm</i>	Вес, кг <i>Weight, kg</i>	ИМТ <i>BMI</i>	ДПМ, лет <i>MD, years</i>
МПК на уровне позвонков L1-L4, г/см <sup>2</sup> (n=525) <i>Lumbar vertebrae L1-L4 BMD, g/cm<sup>2</sup> (n = 525)</i>	0,14	0,47	0,42	-0,13
T-критерий на уровне позвонков L1-L4 (n=525) <i>Lumbar vertebrae L1-L4 T Score (n = 525)</i>	0,14	0,47	0,42	-0,14
МПК на уровне проксимального отдела левого бедра, г/см <sup>2</sup> (n=522) <i>Left total hip BMD, g/cm<sup>2</sup> (n = 522)</i>	0,14	0,46	0,41	-0,24
T-критерий на уровне проксимального отдела левого бедра (n=522) <i>Left total hip T Score (n = 522)</i>	0,14	0,46	0,42	-0,24
МПК на уровне шейки левого бедра, г/см <sup>2</sup> (n=384) <i>Left femoral neck BMD, g/cm<sup>2</sup> (n = 384)</i>	0,19	0,37	0,30	-0,26
T-критерий на уровне шейки левого бедра (n=384) <i>Left femoral neck T Score (n = 384)</i>	0,20	0,38	0,30	-0,26
МПК на уровне проксимального отдела правого бедра, г/см <sup>2</sup> (n=303) <i>Right total hip BMD, g/cm<sup>2</sup> (n = 303)</i>	0,14	0,40	0,35	-0,21
T-критерий на уровне проксимального отдела правого бедра (n=303) <i>Right total hip T Score (n = 303)</i>	0,14	0,40	0,34	-0,22
МПК на уровне шейки правого бедра, г/см <sup>2</sup> (n=303) <i>Right femoral neck BMD, g/cm<sup>2</sup> (n = 303)</i>	0,20	0,36	0,28	-0,26
T-критерий на уровне шейки правого бедра (n=303) <i>Right femoral neck T Score (n = 303)</i>	0,20	0,36	0,28	-0,26
T-критерий на уровне дистального отдела предплечья (n=138) <i>Distal forearm level T Score (n = 138)</i>	-	0,54	0,48	-0,51

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; МПК – минеральная плотность кости; ДПМ – длительность постменопаузы; в таблице указаны только статистически значимые (P<0,05) значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена.

Note: BMI – body mass index; the BMD – bone mineral density; MD – menopause duration; the table shows only the statistically significant (P<0.05) Spearman rank correlation coefficients.

Таблица 2.

Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR у женщин в постменопаузальном возрасте.

*Compliance of VDR gene 283 G>A (BsmI) polymorphism genotypes to the Hardy-Weinberg distribution in surveyed postmenopausal women*

Генотипы полиморфизма 283 A>G гена VDR <i>VDR gene 283 G&gt;A polymorphism genotypes</i>	Установленные частоты <i>Identified frequency</i>		Ожидаемые частоты <i>Expected frequency</i>		$\chi^2$	P
	abc	%	abc	%		
AA	64	13,3	67,5	14,0	0,45	0,50
AG	233	48,2	226,1	46,8		
GG	186	38,5	189,4	39,2		
Всего <i>Total</i>	483	100,0	483	100,0		

Таблица 3.

Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4.  
*The frequency of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism genotypes and alleles in postmenopausal healthy women, women with osteopenia and osteoporosis in lumbar vertebrae L1-L4 level*

Генотипы и аллели <i>Genotypes and alleles</i>	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G гена VDR среди женщин: <i>The frequency of 283 G&gt; polymorphism genotypes and alleles among women:</i>			P
	с остеопорозом <i>with osteoporosis</i> (n=125)	с остеопенией <i>with osteopenia</i> (n=172)	здоровых <i>healthy</i> (n=186)	
AA, n (%)	13 (10,4)	26 (15,1)	25 (13,5)	0,014
AG, n (%)	51 (40,8)	96 (55,8)	86 (46,2)	
GG, n (%)	61 (48,8)	50 (29,1)	75 (40,3)	
A, n (%)	77 (30,8)	148 (43,0)	136 (36,6)	0,009

Таблица 4.

Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне проксимального отдела левого бедра.  
*The frequency of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism genotypes and alleles in postmenopausal healthy women, women with osteopenia and osteoporosis in left total hip and left femoral neck*

Генотипы и аллели <i>Genotypes and alleles</i>	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G гена VDR среди женщин: <i>The frequency of 283 G&gt;A polymorphism genotypes and alleles among women:</i>			P
	с остеопорозом <i>with osteoporosis</i>	с остеопенией <i>with osteopenia</i>	Здоровых <i>Healthy</i>	
Денситометрия на уровне всего проксимального отдела левого бедра (Total Hip), n=480 <i>Densitometry in left total hip, n=480</i>				
AA, n (%)	5 (11,4)	25 (13,0)	34 (14,0)	0,98
AG, n (%)	21 (47,7)	96 (49,7)	116 (47,7)	
GG, n (%)	18 (40,9)	72 (37,3)	93 (38,3)	
A, n (%)	31 (35,2)	146 (37,8)	184 (37,9)	0,55
G, n (%)	57 (64,8)	240 (62,2)	302 (62,1)	
Денситометрия на уровне шейки левого бедра (Neck), n=384 <i>Densitometry in left femoral neck, n=384</i>				
AA, n (%)	5 (11,6)	30 (14,4)	16 (12,0)	0,69
AG, n (%)	23 (53,5)	93 (44,7)	69 (51,9)	
GG, n (%)	15 (34,9)	85 (40,9)	48 (36,1)	
A, n (%)	33 (38,4)	153 (36,8)	101 (38,0)	0,93
G, n (%)	53 (61,6)	263 (63,2)	165 (62,0)	

лями Т-критерия до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы. Более низкие значения Т-критерия соответствовали остеопении (ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений) и остеопорозу (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Выполненная статистическая обработка материала показала наличие статистически значимых различий в распределении генотипов (P=0,014) и аллелей (P=0,009) среди здоровых женщин и пациентов с остеопорозом и остеопенией на уровне поясничных позвонков L1-L4 (табл.3). При этом удельный вес лиц, имеющих генотип AA, в трех изученных группах существенно не отличался. Генотип же GG с повышенной частотой регистрировался в группе больных с остеопорозом как по сравнению со всеми остальными обследованными (OR=1,78; 95% CI 1,18-2,68; P=0,009), так и с пациентами, имеющими осте-

опению (OR=2,33; 95% CI 1,44-3,76; P<0,001). Кроме того, среди женщин с остеопорозом по сравнению с пациентами, имеющими остеопению, был установлен пониженный удельный вес носителей генотипа AG (OR=0,55; 95% CI 0,34-0,87; P=0,015).

Анализ частот аллелей полиморфизма 283 A>G показал, что в группе женщин с остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 реже встречался аллель А (OR=0,68; 95% CI 0,50-0,92; P=0,016), тогда как регистрация аллеля G, наоборот, была повышена (OR=1,48; 95% CI 1,09-2,01; P=0,016).

Статистическая обработка результатов остеоденситометрии в зоне левой и правой бедренных костей показала отсутствие их связи с полиморфизмом 283 A>G гена VDR у женщин в постменопаузальный период (табл.4 и табл.5). Частоты распределения генотипов AA, AG и GG,

Таблица 5.

**Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне проксимального отдела правого бедра.**  
*The frequency of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism genotypes and alleles in postmenopausal healthy women, women with osteopenia and osteoporosis in right total hip and right femoral neck*

Генотипы и аллели <i>Genotypes and alleles</i>	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G гена VDR среди женщин: <i>The frequency of 283 G&gt;A polymorphism genotypes and alleles among women:</i>			P
	с остеопорозом <i>with osteoporosis</i>	с остеопенией <i>with osteopenia</i>	Здоровых <i>healthy</i>	
Денситометрия на уровне всего проксимального отдела правого бедра (Total Hip), n=303 <i>Densitometry in right total hip, n=303</i>				
AA, n (%)	3 (15,8)	13 (10,1)	26 (16,8)	0,40
AG, n (%)	10 (52,6)	58 (45,0)	72 (46,4)	
GG, n (%)	6 (31,6)	58 (44,9)	57 (36,8)	
A, n (%)	16 (42,1)	84 (32,6)	124 (40,0)	0,17
G, n (%)	22 (57,9)	174 (67,4)	186 (60,0)	
Денситометрия на уровне шейки правого бедра (Neck), n=303 <i>Densitometry in right femoral neck, n=303</i>				
AA, n (%)	4 (9,8)	23 (15,0)	15 (13,8)	0,91
AG, n (%)	21 (51,2)	70 (45,8)	49 (44,9)	
GG, n (%)	16 (39,0)	60 (39,2)	45 (41,3)	
A, n (%)	29 (35,4)	116 (37,9)	79 (36,2)	0,88
G, n (%)	53 (64,6)	190 (62,1)	139 (63,8)	

Таблица 6.

**Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне дистального отдела предплечья.**  
*The frequency of VDR gene 283 A>G (BsmI) polymorphism genotypes and alleles in postmenopausal healthy women, women with osteopenia and osteoporosis in distal forearm*

Генотипы и аллели <i>Genotypes and alleles</i>	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G гена VDR среди женщин: <i>The frequency of 283 G&gt;A polymorphism genotypes and alleles among women:</i>			P (χ <sup>2</sup> )
	с остеопорозом, n=32 <i>with osteoporosis (n=32)</i>	с остеопенией, n=38 <i>with osteopenia (n=38)</i>	здоровых, n=26 <i>healthy (n=26)</i>	
AA, n (%)	5 (15,6)	5 (13,2)	3 (11,5)	0,48
AG, n (%)	14 (43,8)	23 (60,5)	11 (42,3)	
GG, n (%)	13 (40,6)	10 (26,3)	12 (46,2)	
A, n (%)	24 (37,5)	33 (43,4)	17 (32,7)	0,46
G, n (%)	40 (62,5)	43 (56,6)	35 (67,3)	

а также аллелей А и G изученного полиморфизма среди больных остеопорозом и остеопенией на уровне всего проксимального отдела бедренных костей, так же как и в зоне их шеек, существенно не отличались от показателей здоровых женщин ( $P > 0,05$ ).

Аналогичная картина, свидетельствующая об отсутствии достоверных отличий ( $P > 0,05$ ) распределения генотипов и аллелей полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR в выделенных группах женщин (здоровые, с остеопенией и остеопорозом), установлена и при анализе результатов остеоденситометрии в зоне дистального отдела предплечья (табл. 6).

### Обсуждение

Самой распространенной формой остеопороза является постменопаузальный, удельный вес которого составляет до 80% среди всех видов заболевания [12]. Поэтому именно с развитием остеопороза у женщин в климактерическом периоде связывают значительные медико-социальные и экономические проблемы общества.

По этиологии остеопороз, в том числе постменопаузальный, является многофакторным заболеванием. Перечень факторов, способствующих развитию патологии, достаточно разнообразен. К ним относят дефицит эстрогенов, витамина D и кальция, иммунные нарушения, особенности образа жизни и т.д. Однако, следует отметить, что до 90% случаев остеопороза генетически детерминировано и это доказано результатами многочисленных эпидемиологических исследований, семейных и близнецовых наблюдений [13].

Среди первых плодотворных работ по идентификации генов остеопороза можно выделить исследование Morrison N.A. и соавт. [14], которые объяснили генетическими особенностями гена VDR наличие разнообразия в уровнях минеральной плотности кости поясничной области позвоночника. После данного сообщения стали появляться другие публикации, посвященные изучению роли полиморфизмов гена VDR, в том числе BsmI, в патогенезе постменопаузального остеопороза.

Анализ опубликованных с 2000 г. результатов научных исследований свидетельствует о том, что только в 65,9% работах была выявлена достоверная связь полиморфизма BsmI гена VDR с минеральной плотностью костной ткани человека, риском развития остеопороза и/или случаев низкоэнергетических переломов [6].

Следует отметить, что в результатах настоящей работы также имеются некоторые противоречия. Были установлены связи полиморфизма BsmI гена VDR с развитием остеопороза только в области поясничных позвонков L1-L4 ( $P < 0,05$ ), но не с изменениями костной ткани в других участках скелета (правое и левое бедро, предплечье). Данное расхождение, так же как и разногласия в мнениях других исследователей о роли полиморфизма BsmI гена VDR в развитии остеопороза, конечно же, могут быть обусловлены влиянием ряда других не всегда учитываемых факторов, которые способны ослаблять или усиливать генетическую детерминированность заболевания. К таким факторам можно отнести особенности образа жизни и питания, экологические условия проживания и работы, степень ультрафиолетового облучения, возраст, длительность

менопаузы и т.д. Значимость данных факторов в развитии остеопороза находит подтверждение, по крайней мере отчасти, и в данном исследовании. Так, установлены достаточно выраженные корреляционные связи ( $P < 0,05$ ) минеральной плотности костной ткани у женщин с такими показателями, как индекс массы тела, вес, рост, длительность постменопаузального периода.

Кроме того, необходимо учитывать то, что остеопороз относится к мультигенным заболеваниям. Поэтому роль полиморфизма BsmI гена VDR в костной патологии может быть в ряде случаев как потенцироваться, так и нивелироваться действием других генетических систем организма человека.

Помимо вышеизложенного, одной из возможных причин полученного несоответствия относительно связи полиморфизма 283 A>G с остеопорозом в различных участках скелета могут быть морфологические особенности костной ткани в зонах выполненной остеоденситометрии. Известно, что в отличие от участков проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья в поясничных позвонках преобладает трабекулярное вещество. Возможно, именно этой особенностью поясничных позвонков и обусловлена выявленная достоверная ассоциация остеопоротических их изменений с изученным генетическим фактором. В таком случае можно предположить, что меньшее количество губчатого вещества в зонах бедренной кости и предплечья и предопределило отсутствие связи между минеральной плотностью их и полиморфизмом 283 A>G гена VDR. Для решения возникших вопросов необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение влияния генетических и внешних факторов, в том их взаимодействий в системах «ген - ген», «ген - внешние факторы», на развитие остеопороза в целом и трабекулярного и кортикального вещества костной ткани в отдельности.

### Заключение

Таким образом, у женщин в постменопаузальный период установлены корреляционные связи ( $P < 0,05$ ) минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левого и правого бедра, шеек правой и левой бедренных костей, дистального отдела предплечья недоминантной руки с весом ( $r_s$  от 0,36 до 0,54), индексом массы тела ( $r_s$  от 0,28 до 0,42), длительностью постменопаузального периода ( $r_s$  от -0,13 до -0,51).

Генетическими предикторами остеопороза в области поясничных позвонков L1-L4 являются наличие у женщины генотипа GG ( $P = 0,009$ ) или аллеля G ( $P = 0,016$ ) полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена VDR. Ассоциаций вышеуказанного полиморфизма с остеопоротическими изменениями проксимального отдела бедренных костей и дистального отдела предплечья не установлено ( $P > 0,05$ ).

Полученные данные могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Конфликт интересов.* Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R., Rejnster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
2. Barlow DH, Bouchard P, Brandi ML, Evers JL, Glasier A, Negri E, et al. Bone fractures after menopause. *Hum. Reprod. Update.* 2010;16(6):761–773. doi: 10.1093/humupd/dmq008.
3. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143–156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
4. Jia F, Sun RF, Li QH, Wang DX, Zha F, Li JM, et al. Vitamin D Receptor BsmI Polymorphism and Osteoporosis Risk: A Meta-Analysis from 26 Studies. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers.* 2013;17(1):30–34. doi: 10.1089/gtmb.2012.0267.
5. Li Y, Xi B, Li K, Wang C. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women. *Mol. Biol. Rep.* 2012;39(5):5709–5717. doi: 10.1007/s11033-011-1380-3.
6. Mohammadi Z, Fayyazbakhsh F, Ebrahimi M, Amoli MM, Khashayar P, Dini M, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI and BsmI) and osteoporosis: a systematic review. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2014;13:98. doi: 10.1186/s40200-014-0098-x/. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215021/>. Accessed on October 1, 2016.
7. Qin G, Dong Z, Zeng P, Liu M, Liao X. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol. Biol. Rep.* 2013;40(1):497–506. doi: 10.1007/s11033-012-2086-x.
8. Zhao B, Zhang W, Du S, Zhou Z. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women. *Arch. Med. Sci.* 2016;12(1):25–30. doi: 10.5114/aoms.2016.57475.
9. Мякоткин В.А., Крылов М.Ю., Гусева И.А., Четина Е.В., Торощова Н.В., Никитинская О.А. и др. Молекулярно-генетическое тестирование предрасположенности к остеопорозу у женщин в постменопаузе в Москве // Научно-практическая ревматология.- 2011.- Т. 49.- №2.- С.15-20. doi:10.14412/1995-4484-2011-597.
10. Поворознюк В.В., Балацька Н.І., Климовицький Ф.В. Зв'язок між поліморфізмом гена рецептора вітаміну D та структурно-функціонального стану кісткової тканини // Вісник ортопедії, травматології та протезування.- 2013.- №1.- С.34–37.
11. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):505–514. doi: 10.1093/aje/kwn359.
12. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Флегонтова В.В. Инволюционный остеоартроз и остеопороз.- Донецк: Издатель Запорожский А.Ю; 2011.
13. Urano T, Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;452(2):287–293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.
14. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1992;89(15):6665–6669.

REFERENCES

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R., Rejnster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1): 23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
2. Barlow DH, Bouchard P, Brandi ML, Evers JL, Glasier A, Negri E, et al. Bone fractures after menopause. *Hum. Reprod. Update.* 2010;16(6):761–773. doi: 10.1093/humupd/dmq008.
3. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143–156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
4. Jia F, Sun RF, Li QH, Wang DX, Zha F, Li JM, et al. Vitamin D Receptor BsmI Polymorphism and Osteoporosis Risk: A Meta-Analysis from 26 Studies. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers.* 2013;17(1):30–34. doi: 10.1089/gtmb.2012.0267.
5. Li Y, Xi B, Li K, Wang C. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women. *Mol. Biol. Rep.* 2012;39(5):5709–5717. doi: 10.1007/s11033-011-1380-3.
6. Mohammadi Z, Fayyazbakhsh F, Ebrahimi M, Amoli MM, Khashayar P, Dini M, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI and BsmI) and osteoporosis: a systematic review. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2014;13:98. doi: 10.1186/s40200-014-0098-x/. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215021/>. Accessed on October 1, 2016.
7. Qin G, Dong Z, Zeng P, Liu M, Liao X. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol. Biol. Rep.* 2013;40(1):497–506. doi: 10.1007/s11033-012-2086-x.
8. Zhao B, Zhang W, Du S, Zhou Z. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women. *Arch. Med. Sci.* 2016;12(1):25–30. doi: 10.5114/aoms.2016.57475.
9. Myakotkin VA, Krylov MY, Guseva IA, Chetina EV, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, et al. Molecular Genetic Testing of Osteoporosis Susceptibility in Postmenopausal Women in Moscow. *Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(2):15–20. doi:10.14412/1995-4484-2011-597. (In Russ.).
10. Povoroznyk VV, Balatska NI, Klimovitsky FV. Relationship between Polymorphism of Gene Receptor of Vitamin D and Structural-functional State of Bone Tissue. *Vestnik ortopedii, travmatologii i protezirovaniya.* 2013;1:34–37. (In Ukr.).
11. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):505–514. doi: 10.1093/aje/kwn359.
12. Kazimirko VK, Kovalenko VN, Flegontova VV. Involutionary osteoarthritis and osteoporosis. *Doneck: Izdatel' Zaslavskij A.Ju;* 2011. (In Russ.).
13. Urano T, Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;452(2):287–293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.
14. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1992;89(15):6665–6669.

Получена: 10.10.2016

Received: 10.10.2016

УДК 616– 001– 036.88:614.88.084:614.21

В.А. Порханов, А.А. Завражнов, А.А. Афаунов, А.Н. Блаженко, М.Л. Муханов

## АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ ЛЕТАЛЬНОСТИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОЛИТРАВМЫ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В РЕГИОНАЛЬНЫЙ МНОГОПРОФИЛЬНЫЙ СТАЦИОНАР

*Научно-исследовательский институт Краевой Клинической больницы №1*

*им. проф. С.В. Очаповского*

*Россия, 350086, Краснодар, ул. 1– мая, 167,*

*Кубанский государственный медицинский университет*

*Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4. E– mail: pputinn@yandex.ru.*

**Цель:** оценить значимость факторов оказывающих влияние на уровень летальности у пострадавших с политравмой в раннем посттравматическом периоде госпитализированных в региональный многопрофильный стационар. **Материалы и методы:** в работе проведен анализ результатов лечения 3873 пострадавших с политравмой (NISS $\geq$ 17), пролеченных в ГБУЗ «НИИ– ККБ №1» г. Краснодара за период с 2003 по 2014 гг. За данный временной промежуток проведены переоснащение многопрофильного стационара, реорганизация схемы оказания помощи пострадавшим с политравмой внутри стационара и разработка региональной системы госпитализации. **Результаты:** в результате проведенной работы летальность среди пострадавших с политравмой снизилась с 39,8% в 2003 году до 8,1% в 2014 году. **Заключение:** были выявлены и оценены восемь факторов, повлиявших на снижение уровня летальности у пациентов с политравмой.

*Ключевые слова:* политравма, летальность, динамический контроль повреждений, факторы, влияющие на летальность.

V.A. Porkhanov, A.A. Zavrazhnov, A.A. Afaunov, A.N. Blazhenko, M.L. Mukhanov

## ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCING THE MORTALITY RATE AMONG PATIENTS WITH POLYTRAUMA IN THE EARLY STAGE HOSPITALIZED IN REGIONAL MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

*Research Institute Regional clinical hospital №1 named after prof. C. V. Ochapovskiy*

*167 Pervogo maya st., Krasnodar 350086, Russia,*

*Kuban State Medical University*

*350063, Krasnodar, street 4 Sedina st., Krasnodar 350063, Russia.*

**Objective:** rate the importance of the factors affecting the level of mortality in polytrauma victims in the early posttraumatic period hospitalized in the regional multidisciplinary hospital. **Material and methods:** in this work is the analysis of treatment results of 3873 patients with polytrauma (NISS $\geq$ 17), treated in Research Institute Regional clinical hospital №1 named after prof. C. V. Ochapovskiy in Krasnodar in the period from 2003 to 2014. During this time period the upgrading of the versatile hospital, reorganization scheme of assistance to victims with polytrauma within the hospital and development of a regional system of hospitalization. **Results:** the mortality among patients with polytrauma was decreased from 39.8% in 2003 to 8.1% in 2014. **Conclusion:** there are identified and evaluated eight factors that influenced the decline of mortality in patients with polytrauma.

*Key words:* polytrauma, mortality, damage control surgery, factors influencing mortality.

Введение

Таблица 1.

В Российской Федерации в настоящее время наблюдается устойчивая тенденция к улучшению количественных и качественных показателей лечения пострадавших с политравмой [1]. В настоящее время большинство региональных многопрофильных стационаров России достаточно хорошо оснащены, в них работают высококвалифицированные врачи различных специальностей, внедрены современные системы оказания медицинской помощи [2,3]. Это позволяет оказывать медицинскую помощь пострадавшим с политравмой на достаточно высоком уровне, что подтверждает снижение уровня летальности с 40–60% во второй половине XX века до 10–20% в начале XXI века [4-6].

В течение 2004–2014 гг. в несколько этапов была проведена реорганизация работы и переоснащение многопрофильного стационара. Одним из результатов явилось снижение общего уровня летальности среди пациентов с политравмой, как госпитализированных с места получения травмы, так и переведенных из других ЛПУ с 39,8% в 2003 году до 8,1%. При этом в 2014 г. уровень летальности среди пациентов с политравмой, госпитализированных непосредственно с места происшествия, составил 13,7%.

Актуальность исследования определяет то, что все нововведения, которые способствовали улучшению результатов лечения, произошли в несколько этапов и в различные временные периоды, что дало возможность учесть все факторы, повлиявшие на уровень летальности и оценить значимость каждого из них.

Цель исследования — оценить значимость факторов, оказывающих влияние на уровень летальности у пострадавших с политравмой в раннем посттравматическом периоде, госпитализированных в региональный многопрофильный стационар.

Материалы и методы

Был проведен анализ историй болезни 3873 пострадавших с политравмой (NISS≥17), пролеченных в ГБУЗ НИИ–ККБ №1 г. Краснодара за период с 2003 по 2014 гг., 364 видеозаписей оказания медицинской помощи в реанимационном зале и экстренной операционной с хронометражем действий реанимационно-хирургической бригады и оценкой последовательности выполнения лечебных и диагностических мероприятий, 286 протоколов заседаний КИЛИ (клинического исследования летальных исходов) 2567 записей телефонных переговоров консультантов отделения санитарной авиации.

Количество пострадавших по годам и уровень летальности представлены в табл. 1.

В массиве наблюдений пострадавших средний индекс тяжести повреждений по шкале NISS составил 24,7±3,1 балла, при этом от 17 до 25 баллов имели 2603 (59,0%) пострадавших, от 26 до 40 баллов – 1058 (23,9%), свыше 40 баллов – 750 (17,1%) [14].

Повреждения двух анатомических областей были отмечены у 1768 (40,1%) пострадавших, трех – 1548 (35,1%), четырех – 1016 (23,0%), пяти и более – 79 (1,8%), среднее число поврежденных областей составило 2,7±0,3.

Распределение пострадавших с политравмой, и уровень летальности по годам

Годы	Структура массива пострадавших	
	Число пострадавших	Уровень летальности
2003	98 (100%)	39(39,8%)
2004	113 (100%)	41(36,3%)
2005	125 (100%)	32(25,6%)
2006	154 (100%)	39(25,3%)
2007	176 (100%)	35(19,9%)
2008	198 (100%)	37(18,7%)
2009	220 (100%)	38 (17,2%)
2010	351 (100%)	50 (14,2%)
2011	398 (100%)	49 (12,3%)
2012	513 (100%)	47 (9,2%)
2013	711 (100%)	65 (9,1%)
2014	816 (100%)	66 (8,1%)

Средний срок лечения больных в ККБ № 1 составил 29±5,6 дней. Умерли 538 (12,2%) пострадавших, при этом 340 (63,2%) из них – в острый период политравмы.

Этапная реорганизация работы многопрофильного стационара, совершенствование системы оказания медицинской помощи происходили на протяжении 11 лет, что позволило все произведенные изменения (факторы, повлиявшие на снижение уровня летальности), по мере их внедрения в работу, распределить на 5 временных периодов.

Первый временной период - 2003 г. (n=137)

Характеризуется недостаточным оснащением приемного отделения, индивидуальным подходом к лечению, отсутствием внутрибольничных алгоритмов и протоколов оказания медицинской помощи.

Больных с политравмой, доставленных в приемное отделение без предварительного осмотра помещали в реанимационное отделение.

Первичный клинический осмотр пострадавших производил дежурный врач-хирург вместе с реаниматологом, которые оценивали тяжесть состояния, формулировали синдромный диагноз, приглашали консультантов (травматолога, нейрохирурга, торакального хирурга и др.) и назначали инструментальное и лабораторное обследование (общий анализ крови и мочи).

В условиях отделения реанимации проводили рентгеновские исследования головы, шейного отдела позвоночника, груди, таза, поврежденных сегментов конечностей, выполняли плевральные пункции, лапароцентез и ЭХО-энцефалоскопию, катетеризировали центральную и/или периферическую вены, мочевого пузыря, устанавливали зонд в желудок, начинали инфузионную терапию, при необходимости – интубировали трахею и осуществляли ИВЛ.

Хирургические манипуляции и операции, направленные на выявление и устранение жизнеугрожающих повреждений (лапароцентез, торакоцентез, торакотомия, лапароскопия, диагностическая и лечебная лапа-

ротомия, остановка наружного кровотечения), производили в экстренной операционной.

Лечение переломов длинных костей конечностей и нестабильных повреждений тазового кольца в остром периоде политравмы проводили методами скелетного вытяжения и/или с помощью гипсовых повязок.

#### **Второй временной период - 2004–2006 гг. (n=504)**

Была начата реорганизация и переоснащение многопрофильного стационара. Медицинскую помощь стали осуществлять следующим образом [7]. Больных из автомобиля скорой помощи транспортировали в противошоковый центр на функциональной основе, в котором круглосуточно в режиме ожидания функционируют реанимационный зал, кабинеты рентгенографии и УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопии, клинично-биохимическая лаборатория и экстренная операционная.

В реанимационном зале пациентов осматривали врачи мультидисциплинарной круглосуточно работающей реанимационно-хирургической бригады (РХБ): травматолог, общий хирург, нейрохирург, торакальный хирург под руководством наиболее опытного ответственного дежурного хирурга (травматолога) с правом привлечения специалиста любого из отделений ЛПУ. Бригада выполняла:

- необходимые мероприятия реанимации и/или интенсивной терапии (интубация трахеи и ИВЛ, доступ к центральной вене, подключение к монитору, установка зонда в желудок, катетеризация мочевого пузыря, диагностика и санационная бронхоскопия).

- первичную инструментальную диагностику повреждений, которая в обязательном порядке включала в себя рентгенографию поврежденных сегментов конечностей, УЗИ брюшной и плевральных полостей, ЭКГ в 8 стандартных отведения, плевральные пункции и лапароцентез;

- небольшие по объему операции, направленные на устранение жизнеугрожающих последствий травмы: трахеостомию, дренирование плевральных полостей, остановку наружного кровотечения (жгутом, тугой тампонадой раны или давящей повязкой), наложение С-рамы при нестабильном переломе костей таза с продолжающимся внутритазовым кровотечением.

После достижения относительной стабилизации состояния производили спиральную компьютерную томографию (СКТ) головы, шейного отдела позвоночника, груди, живота, таза.

Компьютерный томограф располагался на территории приемного отделения, в 60 м от реанимационного зала, экстренная операционная располагалась на 3 этаже операционного блока в одном крыле с приемным отделением на расстоянии 120 метров от реанимационного зала.

Неотложные и срочные полостные сосудистые операции и вмешательства на длинных костях конечностей и голове производили в экстренных операционных.

При лечении повреждений длинных костей конечностей стали применять принцип многоэтапных хирургических вмешательств DCO («damage control orthopedic»).

Во втором временном периоде администрацией ЛПУ было организовано повышение квалификации

специалистов принимающих участие в лечении пострадавших с политравмой путем приглашения в многопрофильный стационар на учебные конференции ведущих специалистов по хирургии повреждений и политравме из России и Западной Европы, а так же направление на тематические усовершенствования врачей в ведущие травматологические центры России.

Был установлен жесткий, постоянный административный контроль работы сотрудников РХБ, с акцентом на производственную дисциплину, соблюдение скорости, качества и этапности лечения.

#### **Третий временной период - 2007 – 2009 гг. (n=704)**

Характеризуется тем, что были окончательно внедрены и стали обязательными при оказании медицинской помощи алгоритмы и протоколы лечения пострадавших в остром периоде политравмы.

Система лечения в окончательном виде подразумевала собой выполнение рационального комплекса обследования; временного стандарта лечебных и диагностических мероприятий; реализацию на основе объективных критериев тактики программируемых многоэтапных хирургических вмешательств в зависимости от доминирующего синдрома травмы; дифференцированную хирургическую тактику при крайне тяжелых повреждениях [7].

Алгоритм инструментального обследования пострадавших с политравмой в условиях приемного отделения был расширен при условии достижения относительной стабилизации состояния: обязательным стало СКТ с ангиоконтрастированием (для выявления повреждений паренхиматозных органов, крупных магистральных сосудов средостения и забрюшинного пространства), магнитно-резонансная томография (МРТ) при осложненных травмах позвоночника; при наличии показаний – триплексное ультразвуковое сканирование (ТС) и селективная ангиография (АГ) для выявления повреждений магистральных сосудов.

Всё вышеперечисленное происходило на фоне продолжающегося жесткого административного контроля соблюдения скорости, качества и этапности оказания медицинской помощи.

В третьем временном периоде продолжено повышение квалификации специалистов, принимающих участие в лечении пострадавших с политравмой.

В этот же временной период было начато формирование региональной системы оказания медицинской помощи, так называемой «травмосистемы».

#### **Четвертый временной период - 2010– 2012гг. (n=1408).**

Характеризуется тем, что дополнительно к внутристационарной системе лечения была внедрена «травмосистема», которая способствовала значительному увеличению количества пострадавших с политравмой в многопрофильном стационаре, за счет переведенных из других ЛПУ, которые в 2012 г. составили 64,6%, а в 2014 г. – 78,2% по отношению к поступившим с места получения травмы [7].

«Травмосистема» обеспечила перевод пострадавших с политравмой из неспециализированных ЛПУ в региональный многопрофильный стационар для ока-

зания ранней специализированной помощи, причем пострадавшие с сочетанной ПСМТ переводились в течение 12 часов после получения травмы, остальные не более чем в течение 48 часов [7].

В этот же период созданы условия для круглосуточного оказания специализированной и высокотехнологичной помощи пострадавшим путем внедрения современных малоинвазивных (эндовидеохирургии, пункций и дренирований под УЗ-, КТ-контролем), малотравматичных, высокотехнологичных методик хирургического лечения, таких как стентирование аорты при децелерационном синдроме, стентирование коронарных и мозговых артерий, селективная эмболизация сосудов при их повреждении и продолжающемся кровотечении, видеоторакокопии, видеолапароскопии, блокируемого и мостовидного остеосинтеза переломов при помощи ЭОП [7].

Все изменения проводились под продолжающимся административным контролем качества и скорости выполнения требований внутриведомственных и региональных алгоритмов и протоколов лечения.

**Пятый временной период - 2013- 2014гг. (n=1658)**

Продолжалось совершенствование деталей системы оказания медицинской помощи, внедренной в прошлые годы, и на этом же фоне было введено в эксплуатацию новое современное приемное отделение, что позволило рационально и предельно логично совместить процессы диагностики, реанимационных мероприятий и хирургического лечения.

Контроль администрации в этот период, несмотря на достигнутую слаженность работы в многопрофильном стационаре, был сохранен, но в то же время стал охватывать и организационные вопросы региональной «травмосистемы».

**Результаты**

На первом этапе исследования в результате сравнительного анализа изменений в системе оказания медицинской помощи были определены факторы (табл.2), повлиявшие на снижение уровня летальности.

На втором этапе исследования, в связи с большим объемом данных и достаточной сложностью их сравнения, был применен индексный метод оценки влияния каждого из факторов, определивших снижение уровня летальности в процессе модернизации системы оказания медицинской помощи, основанный на относительных показателях динамики, пространственных сравнениях, выражающих отношение фактического уровня анализируемого показателя до модернизации, к его уровню в период проведения и после завершения модернизации.

Базисный уровень мы приняли за 100, что позволило рассчитать индекс в процентах и определить весовой статистический коэффициент каждого из факторов, повлиявших на результаты лечения по формуле расчета индивидуального индекса (изменение результата относительно одного фактора влияющего на него) [8].

Таблица 2.

**Факторы, повлиявшие на уровень летальности, временные периоды внедрения этих факторов и уровень летальности в различные временные периоды**

Временные периоды		1	2	3	4	5
Годы		2003	2004 – 2006	2007– 2009	2010– 2012	2013– 2014
Факторы, повлиявшие на снижение уровня летальности и их распределение по временным периодам						
1	Оснащение на современном уровне экстренного приемного отделения многопрофильного стационара	нет	да	да	да	да
2	Постоянный жесткий административный контроль производственной дисциплины, а также качества, скорости и этапности выполнения диагностики и леченых мероприятий	нет	да	да	да	да
3	Организация мультидисциплинарной реанимационно– хирургической бригады (РХБ) и командного подхода к лечению.	нет	да	да	да	да
4	Повышение квалификация специалистов принимающих участие в лечении пострадавших с политравмой	нет	да	да	да	да
5	Разработка и внедрение системы оказания медицинской помощи в многопрофильном стационаре, основанной на концепции динамического контроля повреждений в различных областях хирургии (DCS), в том числе в травматологии ортопедии (DCO).	нет	нет	да	да	да
6	Внедрение региональной системы оказания помощи пострадавшим с политравмой.	нет	нет	нет	да	да
7	Возможность оказания круглосуточной высокотехнологичной специализированной помощи.	нет	нет	нет	да	да
8	Рациональное совмещение процессов диагностики, реанимационных мероприятий и хирургического лечения в условиях компактно расположенного приемного отделения.	нет	нет	нет	нет	да
Уровень летальности (%) в конце каждого временного периода		39,8	25,3	17,2	9,2	8,1

**Оценки статистических весовых индексных коэффициентов каждого из факторов, повлиявших на результаты лечения**

	Фактор	Вклад
1	Оснащение экстренного приемного отделения на современном уровне.	15,3%
2	Административной контроль за качества, скорости и этапности реализации элементов системы лечения.	30,8%
3	Организация мультидисциплинарной реанимационно- хирургической бригады (РХБ) и командного подхода к лечению.	16,4%
4	Повышение квалификация специалистов принимающих участие в лечении пострадавших с политравмой.	10,5%
5	Разработка и внедрение системы оказания медицинской помощи в многопрофильном стационаре, основанной на концепции динамического контроля повреждений в различных областях хирургии (DCS), в том числе в травматологии ортопедии (DCO).	7,3%
6	Внедрение региональной системы оказания помощи пострадавшим с политравмой.	5,9%
7	Возможность оказания круглосуточной высокотехнологичной специализированной помощи.	6,7%
8	Рациональное совмещение процессов диагностики, реанимационных мероприятий и хирургического лечения в условиях компактно расположенного приемного отделения.	7,1%

В дальнейшем с целью оценки значимости внедренных факторов и в связи с большим объемом данных и достаточной сложностью их сравнения был применен индексный метод оценки влияния каждого из факторов, определивших снижение уровня летальности в процессе модернизации системы оказания медицинской помощи, основанный на относительных показателях динамики, пространственных сравнениях, выражающих отношение фактического уровня анализируемого показателя до модернизации, к его уровню в период проведения и после завершения модернизации.

Базисный уровень был принят за 100, что позволило рассчитать индекс в процентах и определить весовой статистический коэффициент каждого из факторов, повлиявших на результаты лечения [8, 9], результаты представлены в табл. 3.

### Обсуждение

В работе указаны восемь факторов, без учёта которых невозможно достигнуть максимальных результатов по снижению уровня летальности у пострадавших в остром периоде политравмы в региональном многопрофильном стационаре.

Разница в результатах лечения в различных ЛПУ, где, казалось бы, все учтено, обусловлена влиянием такого фактора, как постоянный жесткий административный контроль, которому обычно не придают должного значения. При этом административный контроль может осуществляться в режиме реального времени с использованием видеонаблюдения в реанимационном зале, экстренной операционной, холлах экстренного приемного отделения. Такой подход направлен на решение следующих задач:

- объективно контролировать и оценивать действия сотрудников, проводящих обследование и лечение пациентов;
- своевременно организовывать помощь, когда что-то по каким-либо причинам не получается, или же нарушается качество, скорость, этапность выполнения лечебных и диагностических протоколов и/или алгоритмов;

- усиливать РХБ высококвалифицированными «узкими» специалистами при выявлении сложных и/или нетипичных повреждений;

- проводить отбор таких сотрудников, которые не теряют самообладание в нестандартных ситуациях, способны адекватно руководить коллективом и из них формировать группу ответственных хирургов многопрофильного стационара.

Результатом административного контроля стало формирование РХБ, состоящих из компетентных в вопросах политравмы специалистов, возглавляемых настоящими лидерами, ориентированными во всех областях хирургии повреждений, не допускающими тактических ошибок в лечении, что значительно повлияло на снижение уровня летальности.

### Выводы

Выявлены восемь основных факторов оказывающих влияние на снижение уровня летальности у пострадавших с политравмой в региональном многопрофильном стационаре.

По значимости, рассчитанной по индексному весовому статистическому коэффициенту, эти факторы распределяются следующим образом:

- административный контроль качества, скорости и этапности реализации элементов системы лечения – 30,8%;
- оснащение экстренного приемного отделения на современном уровне (15,3%);
- организация мультидисциплинарной реанимационно-хирургической бригады (РХБ), командный подход к лечению (16,4%);
- повышение квалификации специалистов (10,5%);
- разработка и внедрение системы протоколов и алгоритмов оказания медицинской помощи в многопрофильном стационаре, основанной на концепции динамического контроля повреждений в различных областях хирургии (DCS), в том числе в травматологии и ортопедии (DCO) (7,3%);

– рациональное совмещение процессов диагностики, реанимационных мероприятий и хирургического лечения в условиях компактно расположенного приемного отделения (7,1%);

– возможность оказания круглосуточной высокотехнологической специализированной помощи (6,7%);

– организация региональной системы оказания помощи пострадавшим (5,9%).

Проведенное исследование позволило прийти к за-

ключению о том, что для достижения уровня летальности менее 10% у пострадавших с политравмой недостаточно. Только лишь улучшить оснащение ЛПУ, повышать квалификацию кадров и совершенствовать алгоритмы и протоколы диагностики и лечения пациентов, не менее важными и значимыми являются еще 5 факторов, которые определяют уровень оказания помощи. Без их учета невозможно достижение желаемых результатов лечения, пациентов с политравмой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Стожаров В.В., Мирошниченко А.Г. Организация и оказание скорой медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях. - СПб., 2011 – С. 20 – 31.
2. Вовк Ю.И. и соавт. Организация медицинской помощи пострадавшим на трассе М- 4 «Дон» // Медицинский вестник юга России. – 2014. – №3. – С. 77– 81.
3. Pape, H. C. / H. C. Pape, C. Krettek // Unfallchirurg. – 2003. – Bd 106. – N2.– P. 87–96.
4. Агаджанян В. В., Шаталин А. В., Кравцов С. А. Основные принципы организации и тактики медицинской транспортировки пострадавших с политравмой //Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – №. 1. – С. 7–12.
5. Stevenson J. When the trauma patient is elderly //Journal of PeriAnesthesia Nursing. – 2004. – Т. 19. – №. 6. – С. 392– 400.
6. Травма. В 3-х т. Т 2. / Дэвид В. Феличано, Кеннэт Л. Маттокс, Эрнест Е. Мур / пер. с англ.; под редакцией Л.А.Якимова, Н.Л.Магвеева – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – с. 736: ил.
7. Блаженко А.Н. «Обоснование лечебно-диагностических подходов при оказании медицинской помощи пострадавшим в остром периоде политравмы в многопрофильном стационаре» / диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / ГОУВПО «Российский университет дружбы народов». Москва, 2012. – С. 84– 95
8. Елисеева И.И., Юзбашев М.М. Общая теория статистики. — М.: Финансы и статистика, 1999. – С. 368.
9. Скамай Л.Г., Трубочкина М.И. Статистический анализ деятельности предприятия. – М.: Инфра– М, 2007 С. 127.

Получена: 09.05.2016

Received: 09.05.2016

УДК 61

М.В. Синицын, Л.Б. Аюшеева, Л.В. Колпакова

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

*Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ  
Россия, 107076, Москва, ул. Стромынка, д. 10. E-mail: msinitsyn@mail.ru*

**Цель:** обоснование использования различных схем для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. **Материалы и методы:** использованы данные кабинета раннего выявления туберкулеза, амбулаторные карты (форма №025), журналы назначения химиопрофилактики, результаты курсов химиопрофилактики, проведенных у 1211 больных ВИЧ-инфекцией в 2014 и 2015 гг. **Результаты:** наиболее приемлемыми являются схемы в сочетании двух противотуберкулезных препаратов в течение трех месяцев вместо приема одного препарата в течение шести месяцев. Такие схемы обусловлены не только сокращением продолжительности курса лечения, но и лучшей переносимостью химиотерапии пациентами. **Заключение:** химиопрофилактика туберкулеза ВИЧ-инфицированным лицам должна проводиться по определенным показаниям с обязательным учетом противопоказаний. Применяются стандартные схемы, состоящие из одного или двух противотуберкулезных препаратов или химиопрофилактика с фиксированными дозами для успешного лечения больных.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, туберкулез, комбинированные препараты, химиопрофилактика.

M.V. Sinitsyn, L.B. Ayusheva, L.V. Kolpakova

## IMPROVMENT OF TUBERCULOSIS CHEMOPREVENTION IN HIV-INFECTED PATIENTS

*Moscow Scientific and Clinical Center for TB Control  
10, Stromynka str., Moscow 107076, Russia.*

**Objective:** substantiation for the use of various schemes for chemoprevention of tuberculosis in HIV-infected patients. **Materials and methods:** for the study used data from the Cabinet of the early detection of tuberculosis outpatient card (form №025), journals of chemoprevention appointments, results of chemoprevention held at the 1211 HIV-infected patients in 2014 and 2015. **Results:** the most appropriate scheme is the combination of two anti-tuberculosis medicines within three months, instead of receiving the medicines for six months. Such schemes are due not only to the reduction of the duration of the course of treatment, but also better tolerated chemotherapy patients. **Conclusions:** chemoprevention of tuberculosis to HIV-infected persons should be carried out according to certain indications with the obligatory account contraindications. Apply standard regimens consisting of one or two anti-TB medicines or fixed-dose chemoprevention for the successful treatment of patients.

*Key words:* HIV, tuberculosis, combination therapies, chemoprevention.

Введение

На сегодняшний день туберкулез остается наиболее частой причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией [1]. По данным ВОЗ, в 2014 г. заболели туберкулезом 9,6 млн человек, из них доля больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией составила 12%, умерли от туберкулеза 1,5 миллиона [2]. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией позволяет снизить риск развития туберкулеза более чем на 60% [3,4]. В качестве основных схем химиопрофилактики в различных публикациях указывают лечение изониазидом, изониазидом в комбинации с рифампицином или пиразинамидом, иногда этамбутолом [3-7]. Отдельные авторы высказываются в пользу применения схемы с использованием интермиттирующего приема изониазида и рифапентина [4]. Рассматривается возможность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами для химиопрофилактики. Как известно, к преимуществам комбинированных препаратов можно отнести удобство употребления, уменьшение общего числа таблеток, снижение вероятности ошибочного приема или изменения назначенной дозировки. При применении препаратов с фиксированными дозами существенно упрощается расчет потребности в лекарствах для медицинского учреждения, облегчается процесс закупок, распределения среди отдельных подразделений учреждения и выдачи конкретным пациентам, что позволяет существенно экономить рабочее время медперсонала, а также позволяет увеличить экономическую эффективность терапии за счет лучшей организации лечебного процесса [8-10].

Комбинированные препараты широко применяются при лечении ВИЧ-инфекции. Монотерапия ВИЧ-инфекции малоэффективна, быстро приводит к формированию лекарственной устойчивости. Для лечения больных ВИЧ-инфекцией требуется сочетание не менее двух антиретровирусных препаратов. Начав антиретровирусную терапию, больные ВИЧ-инфекцией вынуждены принимать ее пожизненно. Поэтому наряду с эффективностью схемы лечения важнейшее значение имеет удобство приема препаратов, которое достигается однократным приемом всей суточной дозы необходимых лекарств (в одной таблетке). Использование комбинированных антиретровирусных препаратов позволило существенно повысить эффективность лечения и увеличить охват различных групп населения антиретровирусной терапией [11].

На основании зарубежных и российских источников принято считать, что продолжительность защитного действия химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией составляет от 18 до 24 месяцев, в связи с этим химиопрофилактику можно считать эффективной, если в течение последующих двух лет ВИЧ-инфицированный пациент не заболел туберкулезом [3,4]. Вероятность заболевания туберкулезом зависит от длительности периода значительного снижения иммунологической реактивности (CD4+ лимфоцитов 500 клеток/мкл и ниже), поэтому рекомендуется как можно раньше начинать антиретровирусную терапию, в том числе с целью неспецифической защиты от туберкулеза. Сохранение уровня CD4+ ниже 350 клеток/мкл через один год после курса химиопрофилактики может считаться показанием к повторному курсу [12].

Цель исследования — обоснование использования различных схем для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Для изучения переносимости и эффективности различных схем химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией использованы данные кабинета раннего выявления туберкулеза, амбулаторные карты (форма №025), журналы назначения химиопрофилактики. Были изучены результаты курсов химиопрофилактики, проведенных у 1211 больных ВИЧ-инфекцией в 2014 и 2015 годах.

Проводилась статистическая обработка данных. Формулы определения достоверности разности представлены следующим образом:

для средних величин —

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

для относительных показателей —

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где t — критерий достоверности, m1 и m2 - ошибки репрезентативности, M1 и M2 - средние величины, P1 и P2 — относительные показатели.

Если вычисленный критерий t больше или равен 2 (t ≥ 2), что соответствует вероятности безошибочного прогноза P, равном или более 95% (P ≥ 95%), то разность следует считать достоверной (существенной), т.е. обусловленной влиянием какого-то фактора, что будет иметь место и в генеральной совокупности.

При t < 2 вероятность безошибочного прогноза P < 95%. Это означает, что разность недостоверна, случайна, т.е. не обусловлена какой-то закономерностью (не обусловлена влиянием какого-то фактора).

Поэтому полученный критерий должен всегда оцениваться по отношению к конкретной цели исследования.

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} = \frac{24 - 18}{\sqrt{3^2 + 2,64^2}} = 1,5$$

Значение критерия t=1,5 соответствует вероятности безошибочного прогноза P<95%. Следовательно, различие в частоте нарушений переносимости и эффективности различных схем химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией случайно, недостоверно и несущественно.

В 2014 г. химиопрофилактика была назначена 117 больным ВИЧ-инфекцией (84 (72,0 %) мужчины, 33 (28,0%) женщины). Преобладали лица молодого возраста, преимущественно от 26 до 40 лет (49,6%). Подавляющее большинство находилось на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б и 4В), что составило 60,7% (рис. 1). Уровень CD4+ лимфоцитов у 18 (15,4%, 95% ДИ 8,9-21,9) был ниже 100 кл/мкл, у 64 (54,7%, 95% ДИ 45,7-63,7) от 101 до 350 кл/мкл и у 35 (29,9%, 95% ДИ 21,6-38,2) составлял 351 кл/мкл и выше. Химиопрофилактику больным ВИЧ-инфекцией в этой группе назначали при иммунном статусе ниже 350 кл/мкл 82 (70,1%) больным,

перенесшим ранее туберкулез, 24 (20,5%) больным, имеющим остаточные посттуберкулезные изменения или контакт с больным туберкулезом, 11 (9,4%) пациентам с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ). Группу пациентов 2015 г. составили 707 (64,7%) мужчин и 387 (35,4%) женщин, всего 1094 человек. Так же, как и в 2014 г., большинство больных ВИЧ-инфекцией были молодого возраста 26–40 лет (52,2%). ВИЧ-инфекция определялась в основном на стадии 4Б (40,9%) (рис. 1).

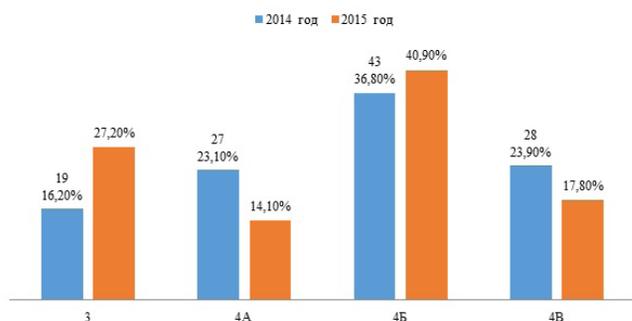


Рис. 1. Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции.

По выраженности иммуносупрессии пациенты, получившие химиопрофилактику туберкулеза в 2015 г., распределились следующим образом: 128 (11,7%, 95% ДИ 9,8-13,6) человек имели уровень CD4+ лимфоцитов ниже 100 кл/мкл, 794 (72,5%, 95% ДИ 69,9-75,2) от 101 до 350 кл/мкл, и 172 (15,8%, 95% ДИ 13,6-17,9) выше 351 кл/мкл. Основным показанием к химиопрофилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в 2015 г. были иммунный статус ниже 350 кл/мкл – 922 (84,3%) больных, ЛТИ – 119 (10,8%) и перенесенный ранее туберкулез, остаточные изменения после туберкулеза или контакт с больным туберкулезом – 53 (4,9%).

ВИЧ-инфицированным пациентам с ЛТИ химиопрофилактику назначали для предотвращения развития локальных форм туберкулеза. ЛТИ выявляли с помощью внутрикожных проб с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, лабораторных тестов, основанных на секрети гамма интерферона (тесты IGRA). При выраженном иммунодефиците со снижением CD4+ лимфоцитов ниже 350 кл/мкл ориентироваться на результаты иммунологических тестов не представлялось возможным из-за их низкой диагностической достоверности. В связи с этим, основным показанием к химиопрофилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией было снижение уровня CD4+ лимфоцитов ниже 350 кл/мкл вне зависимости от результатов теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и IGRA-тестов.

Таким образом, были определены показания для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией:

1. Выявленная латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ), соответственно положительные внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или тесты IGRA.

2. Контакт больного ВИЧ-инфекцией с больным туберкулезом (подтвержденный контакт или предполагаемый, например, при нахождении пациента в учреждениях пенитенциарной системы в течение последних двух лет).

3. Уровень CD4+ лимфоцитов ниже 350 кл/мкл.

4. Перенесенный ранее туберкулез с остаточными изменениями или без них, в том числе, спонтанно излеченный.

В исследовании были использованы следующие стандартные схемы химиопрофилактики:

1. Изониазид 5 мг/кг в сутки, 6 мес.;
2. Изониазид 10 мг/кг в сутки + пиразинамид 25 мг/кг в сутки или этамбутол 20 мг/кг в сутки, 3 мес.;
3. Изониазид 5 мг/кг в сутки + рифампицин 10 мг/кг в сутки или рифабутин 5 мг/кг в сутки, 3 мес.;

Для предотвращения нежелательных реакций со стороны противотуберкулезных препаратов назначали пиридоксина гидрохлорид. При наличии противопоказаний к назначению изониазида, заменяли его на феназид. Применяя схему, состоящую из изониазида и пиразинамида или этамбутола, химиопрофилактику проводили комбинированными препаратами с фиксированными дозами.

Перед началом химиопрофилактики проводили обследование, направленное на исключение активного туберкулеза. Окончательное решение о необходимости и возможности проведения химиопрофилактики принимали после оценки анамнестических, эпидемиологических данных, противопоказаний к противотуберкулезным препаратам, результатов обследования, тяжести сопутствующих заболеваний и состояния пациента.

При оценке результатов химиотерапии учитывали прохождение полного курса химиопрофилактики, отрывы, развитие нежелательных реакций или явлений на противотуберкулезные препараты при применении различных схем профилактического лечения, а также развитие активных форм туберкулеза после химиопрофилактики.

### Результаты и обсуждение

В течение 2014 г. фтизиатрами кабинета, расположенного в Центе СПИД, химиопрофилактика туберкулеза назначена 117 больным ВИЧ-инфекцией различными схемами. Использовали назначение одного противотуберкулезного препарата и двух в различных сочетаниях. Данные представлены в табл. 1.

Большинство пациентов получили химиопрофилактику одним противотуберкулезным препаратом (изониазид или феназид) — 77 человек (65,8%, 95% ДИ 57,2-74,4), двумя препаратами проведен курс у 40 больных ВИЧ-инфекцией (34,2%, 95% ДИ 25,6-42,8). Из 73 пациентов, получавших изониазид в течение 6 месяцев, завершили курс профилактики 34 человека, что составило 46,6%, 95% ДИ 35,1-58,0, не завершили — 39 (53,4%, 95% ДИ 42,0-64,9), причем у 4 (5,5%, 95% ДИ 0,26-10,7) пациентов изониазид был отменен из-за развития гепатотоксических проявлений, а 35 человек (47,9%, 95% ДИ 36,5-59,2) самостоятельно прервали лечение. Химиопрофилактику в течение трех месяцев двумя препаратами завершили 29 пациентов (72,5%, 95% ДИ 58,7-86,3), не завершили 11 (27,5%, 95% ДИ 13,7-41,3), из них у одного химиопрофилактика была отменена в связи с развитием токсико-аллергической реакции на пиразинамид и 10 (25%, 95% ДИ 11,6-38,4) больных ВИЧ-инфекцией прервали ее самостоятельно. Среди завершивших химиопрофилактику в 2014 г. случаев активных форм туберкулеза выявлено не было, а в группе прервавших профилактическое лечение был выявлен 1 случай активного туберкулеза, что составило 1,9%, 95% ДИ 1,88-5,9 от всех незавершившихся курсов лечения.

Из 117 больных ВИЧ-инфекцией, которым была назначена химиопрофилактика, у 5 (4,3%, 95% ДИ 0,61-7,9) отме-

чались нежелательные реакции, приведшие к отмене курса. Чаще встречались гепатотоксические реакции на изониазид при шестимесячной схеме – у четырех пациентов (5,5%, 95% ДИ 0,3-10,7), в одном случае отмечена токсико-аллергическая реакция на пиразинамид при назначении совместно с феназидом. При назначении схем химиопрофилактики двумя препаратами, одним из которых был изониазид, а вторым – пиразинамид или этамбутол, или рифабутин, нежелательных реакций не зафиксировано.

В 2015 г. противотуберкулезной службой города Москвы совместно с Московским городским центром профилактики и борьбы со СПИДом была усилена работа по увеличению охвата ВИЧ-инфицированных лиц профилактическими мероприятиями. Показания к профилактическому лечению туберкулеза и его схемы были такими же, что и в 2014 г. В табл. 2 приведены предварительные результаты применения различных схем химиопрофилактики в 2015 г., окончательная оценка которых будет проведена к концу 2016 г.

В течение 2015 г. химиопрофилактика была назначена 1094 больным ВИЧ-инфекцией, что в 9,3 раза больше по сравнению с 2014 г. Категорически отказались от предложенного профилактического лечения 34 пациента (3,1%, 95% ДИ 2,08-4,14), соответственно 1060 ВИЧ-инфицированных лиц начали курс химиопрофилактики. Из них 415 пациентов

(39,2%, 95% ДИ 36,2-42,0) успешно завершили профилактическое лечение, 473 (44,5%, 95% ДИ 41,6-47,6) продолжили его (на 31.12.2015 года). У 14 человек появились нежелательные реакции на применение противотуберкулезных препаратов, что составило 1,3%, 95% ДИ 0,6-2,01. За время наблюдения ни одного случая туберкулеза у этих пациентов не было зарегистрировано. Самостоятельно прервали химиопрофилактику 158 (15%, 95% ДИ 12,8-17,5) больных ВИЧ-инфекцией.

При назначении одного препарата из 281 (26,5%, 95% ДИ 23,9-29,1) пациента, начавшего химиопрофилактику, прервали курс 91 человек (32,4%, 95% ДИ 26,9-37,9), из них 5 по медицинским показаниям, в связи с развитием нейро- и гепатотоксических реакций. Схемой, состоящей из двух противотуберкулезных препаратов, начали профилактическое лечение 779 (73,5%, 95% ДИ 70,8-76,2) больных ВИЧ-инфекцией, 67 (8,6%, 95% ДИ 6,6-10,6) пациентов прервали химиопрофилактику (9 человек по медицинским показаниям, остальные самостоятельно). В процессе проведения профилактического лечения нежелательные реакции, повлекшие отмену курса, наблюдались у 14 (1,8%, 95% ДИ 0,9-2,8) пациентов, в том числе, нейротоксические на изониазид - 4, гепатотоксические на изониазид - 2, пиразинамид - 2, рифабутин - 6.

Таблица 1

**Распределение больных с ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование в 2014 г. в зависимости от схемы химиопрофилактики (ХП)**

Схемы ХП	Длительность курса ХП	Кол-во больных, получавших ХП	Кол-во больных, не завершивших ХП		Кол-во больных, завершивших ХП
			отменена врачом	прервана больным	
изониазид	6 мес.	73	4	35	34
изониазид и этамбутол	3 мес.	13	-	4	9
изониазид и пиразинамид	3 мес.	10	-	2	8
изониазид и рифабутин	3 мес.	11	-	4	7
феназид	6 мес.	4	-	2	2
феназид и пиразинамид	3 мес.	2	1	-	1
феназид и рифабутин	3 мес.	4	-	-	4
Всего		117(100%)	5(4,3%)	47(40,1%)	65 (55,6%)

Таблица 2

**Распределение больных с ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование в 2015 г. в зависимости от схемы химиопрофилактики (ХП)**

Схемы ХП	Длительность курса ХП	Кол-во больных, получавших ХП, абс	Кол-во больных, не завершивших ХП		Кол-во больных, заверш-х ХП, абс	Кол-во больных, продолжавших ХП, абс
			отменена врачом, абс	прервана больным, абс		
изониазид	6 мес.	265	5	80	24	156
изониазид и этамбутол	3 мес.	175	-	17	91	67
изониазид и пиразинамид	3 мес.	377	-	32	162	183
изониазид и рифабутин	3 мес.	187	4	23	108	52
феназид	6 мес.	16	-	6	2	8
феназид и пиразинамид	3 мес.	35	2	-	26	7
феназид и рифабутин	3 мес.	5	3	-	2	-
Всего		1060(100%)	14(1,3%)	158(15,0%)	415(39,2%)	473(44,5%)

В соответствии с Федеральным законом «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» от 30 марта 1995 года № 38-ФЗ, службы по профилактике, лечению и помощи при ВИЧ-инфекции (Центры-СПИД) несут ответственность за проведение профилактики вторичных заболеваний, в том числе и туберкулеза [13]. Однако реальная эффективная работа по профилактике и раннему выявлению туберкулеза возможна только при интеграции противотуберкулезной службы и Центра СПИД. Прием и обследование больных ВИЧ-инфекцией в одном учреждении инфекционистом и фтизиатром позволяет одновременно проводить антиретровирусную терапию и химиопрофилактику туберкулеза, своевременно отслеживать развитие нежелательных реакций, а также в полной мере проводить мероприятия по раннему выявлению туберкулеза.

В Москве внедрен план по увеличению охвата химиопрофилактикой туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией, издан приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 1009 от 27.11.2015 года «Об организации профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». Благодаря активной совместной работе противотуберкулезной службы города и Московского городского центра профилактики борьбы со СПИД удалось увеличить охват химиопрофилактикой с 3,3% в 2014 г. до 44% в 2015 г.

### Заключение

Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-

инфекцией проводится стандартными схемами, состоящими из одного или двух противотуберкулезных препаратов, при этом в основном отмечается хорошая переносимость лечения. Наличие противопоказаний к назначению отдельных препаратов, их плохая переносимость не может являться основанием к отказу от необходимого профилактического курса терапии и требует индивидуального подбора лекарственных средств. Наиболее приемлемыми являются схемы с сочетанием двух противотуберкулезных препаратов в течение трех месяцев. Более короткий временной период, в отличие от схемы с применением одного противотуберкулезного препарата, при которой лечение проводится в течение 6 месяцев, определяет не только большую приверженность больных ВИЧ-инфекцией к профилактическому лечению туберкулеза, но и лучшую переносимость химиотерапии. Хорошие результаты, полученные в ходе исследования, при применении с целью химиопрофилактики с фиксированными дозами, связаны в первую очередь с удобством употребления этих форм. Увеличение охвата химиопрофилактикой туберкулеза ВИЧ-инфицированных лиц в условиях мегаполиса неизбежно ведет к изменению маршрутизации пациентов. В ряде случаев возможно проведение химиопрофилактики в другом медицинском учреждении — кабинете фтизиатра в амбулаторно-поликлиническом объединении, а также в противотуберкулезном учреждении (если они находится в «шаговой доступности») при условии неукоснительного соблюдения мер инфекционного контроля. При планировании работы следует учитывать возможность уклонения больных от химиопрофилактики туберкулеза, при усложнении маршрута и увеличении затрат времени на визит к врачу.

### ЛИТЕРАТУРА

1. ЮНЭЙДС: Информационный бюллетень за 2015 год [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20150901\\_FactSheet\\_2015\\_ru.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_ru.pdf). – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).
2. World Health Organization: Global tuberculosis report 2015 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: / <http://www.who.int/tb/publications/ru/>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).
3. ВОЗ: Руководство поведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, 2015 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: / <http://www.who.int/tb/publications/ru/>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).
4. ВОЗ: Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов, 2011 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://who.int/publications/2011/9789244500705\\_rus.pdf](http://who.int/publications/2011/9789244500705_rus.pdf). – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).
5. Эйсмонт Н. В. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных с глубоким иммунодефицитом при ВИЧ-инфекции / Урал. мед. журнал. – 2011. – № 14. – С. 40-46.
6. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons /Cochrane Database Syst Rev, 2010, (1): CD000171.
7. Gao XF, Wang L, Liu GJ et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis /Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(10): 1080-1090.
8. Зуев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Ю., Стерликов С.А., Русских О.Е. Фтизоэтам В6 и Фтизопирам В6 при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с выделением микобактерий / Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44–52.
9. Новый профиль лекарственно-устойчивого туберкулеза в России: взгляд снаружи и изнутри / Материалы Форума, посвященного поиску, разработке и внедрению лекарственных средств. – Вашингтон, 2011. – 144 с.
10. Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом по ведению и использованию комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (Перевод с английского). – ВОЗ. – Женева, 2005. – 86 с.
11. Бартлетт Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание. / Бартлетт Д., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. – М.: ГРАНАТ, 2013. – 696 с.
12. ВОЗ: Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ: руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон, 2012 г. [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://arvt.ru/sites/default/files/WHO\\_HIV\\_TB\\_2012.pdf](http://arvt.ru/sites/default/files/WHO_HIV_TB_2012.pdf). – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).
13. О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции): Федеральный закон от 30.03.1995 N 38-ФЗ (ред. от 31.12.2014, с изм. от 12.03.2015) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_6222/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_6222/). – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).

Получена: 15.08.2016

Received: 15.08.2016

УДК 617.541+617.55]-001-089.5-035

Э.П. Сорокин<sup>1,2</sup>, А.И. Грицан<sup>3</sup>, С.В. Пономарев<sup>2</sup>, Е.В. Шилыева<sup>2</sup>

## ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ЭКСТРЕННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕЩАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНЫМИ ТРАВМАМИ

<sup>1</sup>*Ижевская государственная медицинская академия**Россия, 426034, республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров 281,*<sup>2</sup>*Городская клиническая больница № 9,**Россия, 426034, республика Удмуртия, Ижевск, Промышленная ул. 52,*<sup>3</sup>*Красноярский государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка 1. E-mail: ep.sorokin@yandex.ru*

**Цель:** выявление наиболее приемлемых вариантов анестезиологического обеспечения при экстренных оперативных вмешательствах по поводу торакоабдоминальных травм в зависимости от гемодинамических показателей. **Материалы и методы:** проведен ретроспективный анализ 203 медицинских карт стационарных больных, пролеченных в специализированном отделении по поводу торакоабдоминальных травм. Тяжесть травм по шкале ISS в среднем составила  $21,2 \pm 7,0$  баллов. Было оценено влияние разных методов анестезии на такие параметры гемодинамики, как среднее АД, ЧСС, индекс Кердо, индекс Альговера. Для статистической обработки данных использовалась программа Microsoft Office Excel 2007, а также автоматические калькуляторы сайта [www.medcalc.org](http://www.medcalc.org). **Результаты:** у пациентов с торакоабдоминальными травмами чаще применяется ингаляционная анестезия. Выбор метода анестезии основывается на анестезиолого-операционном риске и показателях гемодинамики в предоперационном периоде. Наиболее часто нестабильная гемодинамика наблюдается при проведении анестезии кетаминем и закисью азота, наименее – при анестезии пропофолом и севофлюраном. При высоких значениях индекса Кердо чаще наблюдается стабильная гемодинамика при применении пропофола и севофлюрана, при низких значениях – при использовании закиси азота и кетамина. В условиях тотальной внутривенной анестезии кетаминем пациентам чаще требовалось применение препаратов с инотропным действием. **Заключение:** при торакоабдоминальной травме у пациентов с преобладанием тонууса симпатической нервной системы методом выбора анестезиологического обеспечения является тотальная внутривенная анестезия с применением кетамина. У пациентов с преобладанием активности парасимпатической нервной системы возможно применение ингаляционной анестезии.

*Ключевые слова:* торакоабдоминальная травма, анестезиологическое обеспечение, индекс Кердо, индекс Альговера.

E. P. Sorokin<sup>1,2</sup>, A. I. Gritsan<sup>3</sup>, S. V. Ponomarev<sup>2</sup>, Ye. V. Shilyaeva<sup>2</sup>

## FEATURES OF ANESTHESIA AT URGENT OPERATIVE INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH THORACOABDOMINAL INJURIES

<sup>1</sup>*Izhevsk State Medical Academy**281 Kommunarov st., Izhevsk, Udmurtia 426034, Russia,*<sup>2</sup>*Municipal clinical hospital №9**52 Promyshlennaya st., Izhevsk, Udmurtia 426063, Russia,*<sup>3</sup>*Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V. Voyno-Yasenetskiy  
1 Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk 660022, Russia.*

**Objective:** identify the most acceptable options of anesthesia at urgent operative interventions concerning thoracoabdominal injuries depending on hemodynamic variables. **Materials and methods:** a retrospective analysis of medical cards of 203 patients treated in a specialized department about thoracoabdominal injuries. The severity of injuries according to ISS was  $21.2 \pm 7.0$  points. We estimated the impact of different anesthesia methods on such hemodynamic parameters as mean arterial pressure, heart rate, Kerdo index, Allgower index. For statistical data processing we used the program Microsoft Office Excel 2007, as well as automatic calculators site [www.medcalc.org](http://www.medcalc.org). **Results:** in patients with thoracoabdominal injuries commonly used inhalation anesthesia. The choice of method of anesthesia is based on anesthesiology-operation risk and indicators of hemodynamics in the preoperative period. The most commonly observed unstable hemodynamics during anesthesia with ketamine and nitrous

oxide, the least – during anesthesia with propofol and sevoflurane. At high values of Kerdo index is more likely to occur when stable hemodynamics using propofol and sevoflurane, at low values – when using nitrous oxide and ketamine. In terms of total intravenous anesthesia ketamine patients often required the use of drugs with inotropic effects. **Conclusions:** If thoracoabdominal trauma patients with a predominance of the sympathetic tone of the nervous system, treatment of choice is anesthetic management total intravenous anesthesia using ketamine. In patients with a predominance of activity of the parasympathetic nervous system is possible to use inhalation anaesthesia.

Key words: thoracoabdominal injury, anaesthesia, Kerdo index, Allgower index.

### Введение

**Т**равматизм является эпидемией XXI в. Немалую долю среди травм составляют сочетанные, а среди них – торакоабдоминальные [1]. В общей структуре травматизма на торакоабдоминальные травмы приходится 0,5 – 16,4%. [2,3]. Среди травм груди и живота торакоабдоминальные составляют 8 – 35,6 %. [4,5]. Из пациентов травматологических отделений проходят лечение по поводу торакоабдоминальных травм 13,7 – 18,3 %. [6]. При этом основным методом лечения является хирургический. Анестезиологическое обеспечение в большинстве случаев также носит urgentный характер. Выбор метода анестезии зависит от области повреждения, степени кровопотери, индивидуальных особенностей пострадавшего, степени компенсации функций организма, периода травматической болезни [7,8].

Цель исследования – выявить наиболее приемлемые варианты анестезиологического обеспечения при экстренных оперативных вмешательствах по поводу торакоабдоминальных травм в зависимости от гемодинамических показателей.

### Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ 203 медицинских карт стационарных больных, находившихся на лечении в отделении торакальной хирургии БУЗ УР «ГКБ № 9 МЗ УР» по поводу торакоабдоминальных травм в период с января 2009 по май 2015 года. Средний возраст пациентов составил  $35,4 \pm 10,2$  лет. Среди пациентов преобладали мужчины (166 (81,8 %) человек). Тяжесть травм по шкале ISS в среднем составила  $21,2 \pm 7,0$  баллов. Для вычисления индекса Кердо использовалась формула  $100 \times (1 - \text{ДАД}/\text{пульс})$ , где ДАД – диастолическое артериальное давление. Индекса Альговера определялся как соотношение пульс/САД, где САД – систолическое артериальное давление. В случаях применения ингаляционной анестезии в качестве анестетика использовались севофлюран (2-4 об%) и закись азота (4-5 л). Основными анестетиками при тотальной внутривенной анестезии были пропофол в дозе 0,5-4,0 мг/кг/час и кетамин 2 мг/кг/час. Обезболивание во время оперативного вмешательства проводилось с применением фентанила в дозе 0,001-0,002 мг/кг. Все оперативные вмешательства проводились в условиях миоплегии с применением ардуана (0,01-0,02 мг/кг) или рокурония (0,15 мг/кг). Забор венозной крови для определения уровня инсулина и кортизола производился до индукции (1 этап), после индукции (2 этап), перед наложением швов на операционную рану (3 этап), через 1 час (4 этап), 6 часов (5 этап), 12 часов (6 этап) и 24 часа (7 этап) после оперативного

вмешательства. Для статистической обработки данных использовалась программа Microsoft Office Excel 2007, а также автоматические калькуляторы сайта [www.medcalc.org](http://www.medcalc.org). Вычислялись средние значения, ошибки средних, критерий  $\chi^2$ , производилась оценка шансов. При исследовании были соблюдены основные принципы биомедицинской этики.

### Результаты

У пациентов с торакоабдоминальными травмами применялись два вида анестезии – ингаляционная и тотальная внутривенная (ТВВА). Ингаляционная анестезия применялась чаще – в 123 (60,6%) случаях (для сравнения, ТВВА – в 80 (39,4%) случаях). В качестве ингаляционных анестетиков использовали закись азота (80 (65%) пациентов) и севофлюран (43 (35%) пациента). Для внутривенной анестезии применяли кетамин (37 (46,25%) пациентов), пропофол (21 (26,25%) пациент) и сочетание кетамина и пропофола (22 (27,5%) пациента).

Выбор метода анестезии основывался на анестезиологическом операционном риске и показателях гемодинамики в предоперационном периоде. Так, кетамин был препаратом выбора в случаях с наиболее низким средним артериальным давлением, наиболее выраженным преобладанием тонуса симпатической нервной системы (высокие значения индекса Кердо) и наиболее высокими значениями индекса Альговера\* ( $p < 0,01$ ). Пропофол использовали при противоположных значениях перечисленных показателей. Севофлюран применяли при более высоких показателях среднего артериального давления и более низких значениях индексов Кердо и Альговера\* ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Наибольшая длительность гипотонии в условиях операционной наблюдалась в случаях, когда применялась тотальная внутривенная анестезия кетаминотом (39,9 ± 36,5 % от времени оперативного вмешательства, для сравнения, при использовании пропофола данный показатель составил  $4,2 \pm 6,4$  %,  $\lambda_{\text{эмп}} = 1,97$ ,  $p = 0,001$ ) и ингаляционная анестезия с использованием закиси азота (17,8 ± 22,6 %, для сравнения, при применении севофлюрана –  $11,1 \pm 13,7$  %,  $\lambda_{\text{эмп}} = 0,76$ ,  $p = 0,6$ ).

Если принять разницу между максимальным и минимальным средним артериальным давлением более 30 мм рт. ст. как показатель нестабильности гемодинамики, то наиболее часто нестабильная гемодинамика наблюдалась при проведении анестезии кетаминотом и закисью азота, наименее – при анестезии пропофолом и севофлюраном (рис. 1).

Таблица 1.

Средние значения показателей гемодинамики в дооперационном периоде в зависимости от метода анестезии у пациентов с торакоабдоминальными травмами

Mean values of hemodynamic parameters in the preoperative period depending on the method of anesthesia in patients with thoracoabdominal injuries

	срАД mAP	ЧСС HR	ИК KI	ИА AI
Кетамин + пропофол Ketamine + Propofol	73,3±14,3	88,0±8,0	28,8±19,8	1,0±0,2
Кетамин Ketamine	54,9±26,7	90,2±16,3	51,8±28,0	1,1±0,3
Пропофол Propofol	86,8±13,1	88,5±9,7	13,0±18,4	0,8±0,2
Севофлюран Sevofluran	86,4±11,9	88,0±9,8	14,7±16,1	0,8±0,2
Закись азота Nitrous oxide	76,9±16,6	93,2±8,7	28,0±18,6	1,0±0,3

Примечание: срАД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИК – индекс Кердо, ИА – индекс Альговера.

Note: mAP – mean arterial pressure, HR – heart rate, KI – Kerdo index, AI – Allgower index.



Рисунок 1. Зависимость между стабильностью гемодинамики и методом анестезии при экстренных оперативных вмешательствах у пациентов с торакоабдоминальными травмами.

Figure 1. Correlation between hemodynamic stability and anesthetic technique in emergency surgery in patients with thoracoabdominal injuries.

Примечание / Note:  $\chi^2 = 14,141, p = 0,01$

Таблица 2.

Зависимость между методом анестезии, индексами Кердо и Альговера и стабильностью гемодинамики при экстренных оперативных вмешательствах у пациентов с торакоабдоминальными травмами  
The relationship between the anesthetic technique, Kerdo index and Allgower index and hemodynamic stability during emergency surgical interventions in patients with thoracoabdominal injuries

	Закись азота (%) Nitrous oxide (%)		Кетамин + пропофол (%) Ketamine + Propofol (%)		Кетамин (%) Ketamine (%)		Пропофол (%) Propofol (%)		Севофлюран (%) Sevofluran (%)	
	ст* st*	нест* unst*	ст st	нест unst	ст** st**	нест** unst**	ст st	нест unst	ст st	нест unst
ИК KI										
≤10	13 (65)	7 (35)	2 (28,6)	5 (71,4)	3 (100)	0	5 (55,6)	4 (44,4)	8 (42,1)	11 (57,9)
11-30	16 (61,5)	10 (38,5)	2 (28,6)	5 (71,4)	2 (28,6)	5 (71,4)	6 (85,7)	1 (14,3)	11 (78,6)	3 (21,4)
≥31	8 (25,8)	23 (74,2)	1 (14,3)	6 (85,7)	6 (26,1)	17 (73,9)	0	1 (100)	5 (50)	5 (50)
ИА AI										
≤1	30 (56,6)	23 (43,4)	4 (25)	12 (75)	6 (46,2)	7 (53,8)	11 (68,7)	5 (31,3)	21 (58,3)	15 (41,7)
≥1,1	7 (29,2)	17 (70,8)	1 (20)	4 (80)	3 (17,6)	14 (82,4)	0	1 (100)	3 (42,9)	4 (57,1)

Примечание: ст – стабильная гемодинамика, нест – нестабильная гемодинамика, ИК – индекс Кердо, ИА – индекс Альговера.

Note: st – stable hemodynamics, unst – unstable hemodynamics, KI – Kerdo index, AI – Allgower index

\*p = 0,01, \*\*p = 0,05

При высоких значениях индекса Кердо чаще наблюдались стабильная гемодинамика при применении пропофола и севофлюрана, при низких значениях – при использовании закиси азота и кетамина (табл. 2).

При применении ТВВА у пациентов с положительным индексом Кердо и преобладанием активности симпатической нервной системы в предоперационном периоде выше шансы нестабильной гемодинамики в условиях операционной, чем при использовании ингаляционной анестезии (OR=2,7597 (1,1843 – 6,4329), p = 0,0187). При отрицательных значениях индекса Кердо вид анестезии не влияет на стабильность гемодинамики во время оперативного вмешательства. (OR=1,1667 (0,2794 – 4,8715), p = 0,8326) (табл. 2).

При значениях индекса Альговера менее 1,0 использование любых анестетиков, как ингаляционных, так и внутривенных, в половине случаев сопровождалось нестабильной гемодинамикой. При индексе Альговера более 1,0 нестабильная гемодинамика наблюдалась в боль-

шинстве случаев вне зависимости от использованного анестетика, за исключением применения севофлюрана, когда нестабильная гемодинамика была отмечена в половине случаев (табл.2)

В условиях ТВВА кетаминотом пациентам чаще требовалось применение препаратов с инотропным действием (рис. 2).

При применении ТВВА у пациентов со значениями индекса Кердо до оперативного вмешательства больше 0 уровень кортизола в условиях операционной составил 1336,97 нмоль/л, через 1 час после оперативного вмешательства – 1520,81 нмоль/л, через 12 часов – 1223,48 нмоль/л. На тех же этапах у пациентов с индексом Кердо менее 0 были выявлены показатели уровня кортизола 251,74 нмоль/л, 415,98 нмоль/л и 393,55 нмоль/л соответственно (p = 0,05). Таким образом, тотальная внутривенная анестезия является наиболее адекватным методом у пациентов с высокими значениями индекса Кердо, о чем свидетельствуют достоверно высокие значения уровня

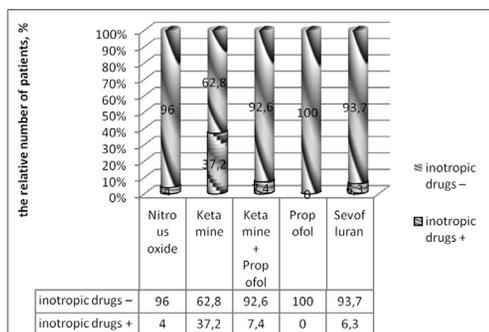
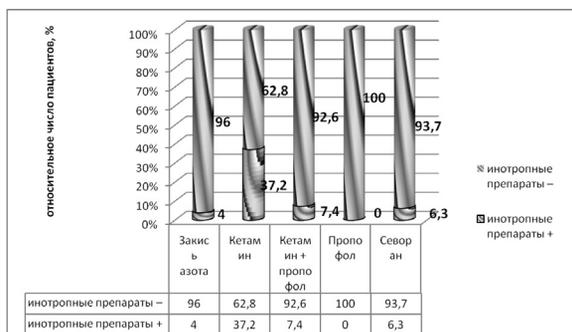


Рисунок 2. Частота применения инотропных препаратов в зависимости от метода анестезии при экстренных оперативных вмешательствах у пациентов с торакоабдоминальными травмами.

Figure 2. The frequency of use of inotropic drugs in anaesthesia and emergency surgery in patients with thoracoabdominal injuries.

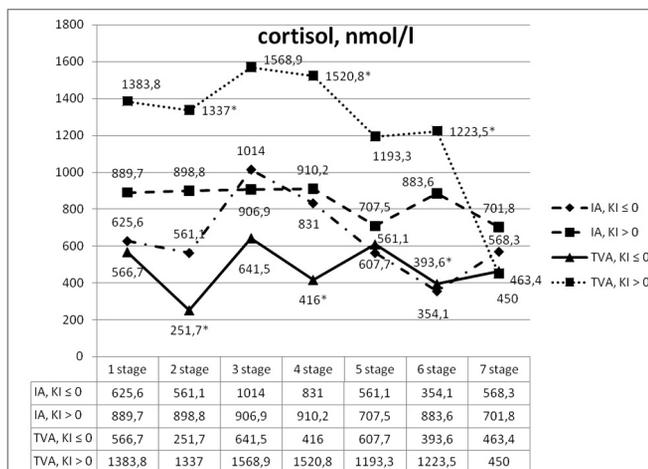
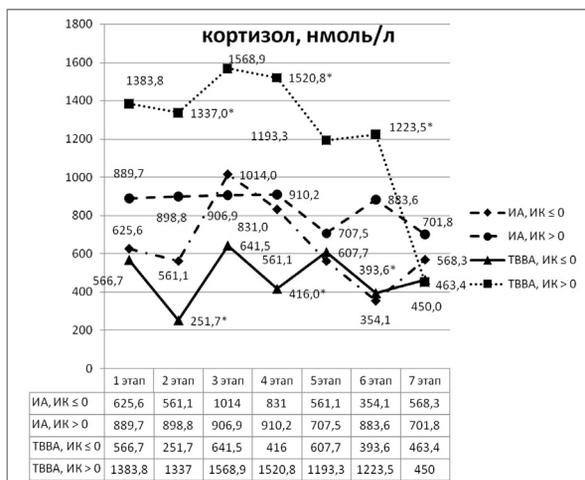


Рисунок 3. Динамика уровня кортизола на различных этапах оказания специализированной помощи в зависимости от метода анестезии у пациентов с торакоабдоминальными травмами.

Figure 3. Dynamics of cortisol level at different stages of specialized care, depending on the method of anaesthesia in patients with thoracoabdominal injuries.

Примечание: ИА – ингаляционная анестезия / inhalation anaesthesia, ТВВА – тотальная внутривенная анестезия / total intravenous anaesthesia, ИК – индекс Кердо / Kerdo index

\*p = 0,05

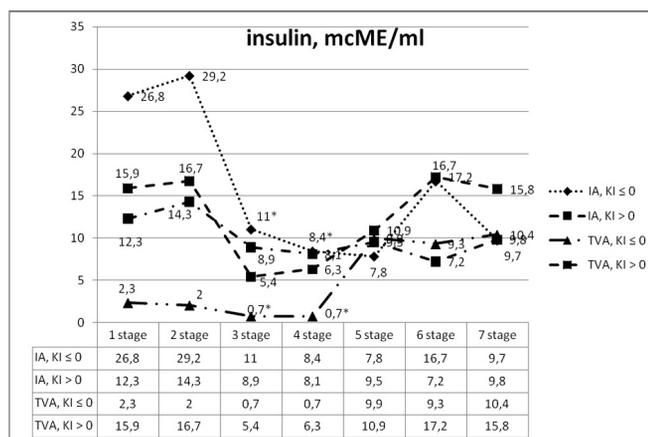
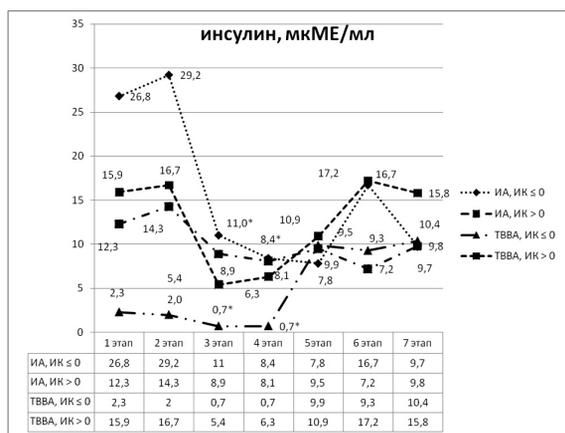


Рисунок 4. Динамика уровня инсулина на различных этапах оказания специализированной помощи в зависимости от метода анестезии у пациентов с торакоабдоминальными травмами.

Figure 4. Dynamics of insulin level at different stages of specialized care, depending on the method of anesthesia in patients with thoracoabdominal injuries.

Примечание: ИА – ингаляционная анестезия / inhalation anesthesia, ТВВА – тотальная внутривенная анестезия / total intravenous anesthesia, ИК – индекс Кердо / Kerdo index

\*p = 0,05

кортизола во время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде (рис. 3).

При значениях индекса Кердо менее 0 и применении ТВВА уровень инсулина в условиях операционной, а также через 1 час после оперативного вмешательства составил 0,73 мкМЕ/мл. При применении ингаляционной анестезии на тех же этапах значения уровня инсулина были выше (5,38 мкМЕ/мл и 6,31 мкМЕ/мл соответственно). (p = 0,05). Таким образом, при низких значениях индекса Кердо предпочтение следует отдавать ингаляционной анестезии, так как при данном методе отмечена наименее выраженная стресс-реакция (достоверно высокие значения уровня инсулина во время оперативного вмешательства) (рис. 4).

### Обсуждение

При выборе метода анестезии у пациентов с торакоабдоминальными травмами имеет значение преобладание активности одного из отделов автономной нервной системы, обуславливающее скорость, выраженность и адекватность реакции организма на травматический и операционный стресс. При этом для оценки преобладания активности того или иного отдела вегетативной нерв-

ной системы может использоваться индекс Кердо, в целом являющийся более достоверным гемодинамическим показателем в отличие от индекса Альговера. Также выбор метода анестезии у пациентов с торакоабдоминальными травмами может быть основан на простых показателях гемодинамики в дооперационном периоде, таких как среднее артериальное давление и частота сердечных сокращений.

### Заключение

При торакоабдоминальной травме у пациентов с преобладанием тонуса симпатической нервной системы и нестабильной гемодинамикой в условиях операционной методом выбора анестезиологического обеспечения является тотальная внутривенная анестезия с применением кетамина и препаратов инотропного действия. У пациентов с преобладанием активности парасимпатической нервной системы возможно применение ингаляционной анестезии.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Пономарев С. В., Сорокин Э. П., Лейдерман И. Н., Сиразутдинова А. В. Структура летальности и качество нутритивной поддержки у пострадавших с травмами груди и живота//Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2016. – Т. 1. – № 4. – С. 38 – 43.
2. Корженевский В. К. Торакоабдоминальная травма: подходы к стандартизации, лечебно-диагностический алгоритм// Медицина-Урал. – 2013. – № 3. – С. 15 – 17.
3. Ryb G. E., Dischinger P. C. Causation and outcomes of diaphragmatic injuries in vehicular crashes//Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2013. – Vol. 74. – Issue 3. – P. 835-838.
4. Сидоров М. А., Федоровцев В. А., Федаев А. А., Десятникова И. Б., Иванова А. А. Трансдиафрагмальный доступ при торакоабдоминальных ранениях//Медиаль. – 2014. – № 1 (11). – С. 9 – 10.
5. Тулупов А. Н. Торакоабдоминальная травма. СПб.: Фолиант, 2016. – 312 с.
6. Колкин Я. Г., Першин Е. С., Вегнер Д. В., Песчанский Р. Е. Диагностика и хирургическое лечение торакоабдоминальной травмы// Украинский журнал хирургии. – 2010. – № 1. – С. 18 – 20.

7. Павленко А. Ю., Феськов А. Э., Гильборг Г. Р. Особенности оказания анестезиологической помощи пострадавшим с сочетанной травмой//Оригинальные исследования. – 2007. - № 5(12).
8. Ратхол Г., Синклеар Р. Методические рекомендации. Ведение больных с тяжелыми травмами. 2009.

## REFERENCE

1. Ponomarev S. V., Sorokin E. P., Leiderman I. N., Sirazutdinova A. V. The structure of mortality and quality of nutritional support in patients with injuries of the chest and abdomen. *Medicinskij alfavit. Neotlozhnaya medicina*. 2016; 1 (2): 38 – 43. (In Russ).
2. Korzhenevskiy V. K. Thoracoabdominal injury: approach to the standardization of medical-diagnostic algorithm. *Medicina-Ural*. 2013; 3: 15 – 17. (In Russ).
3. Ryb G. E., Dischinger P. C. Causation and outcomes of diaphragmatic injuries in vehicular crashes//*Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013; 74 (3): 835-838.
4. Sidorov M. A., Fedorovcev V. A., Fedaev A. A., Desyatnikova I. B., Ivanova A. A. Transdiaphragmal access in thoracoabdominal wounds. *Medi@l'*. 2014; 1 (11): 9 – 10 (In Russ).
5. Tulupov A. N. Thoracoabdominal injury. Sankt-Peterburg: Foliant; 2016. (In Russ).
6. Kolkin Ya. G., Pershin E. S., Vegner D. V., Peschanskiy R. E. Diagnostic and surgical treatment of thoracoabdominal injury. *Ukrainskij zhurnal hirurgii*. 2010; 1: 18 – 20. (In Russ).
7. Pavlenko A. Yu., Fes'kov A. E., Gil'borg G. R. Features of the delivery of anesthetic care to victims with combined trauma. *Original'nye issledovaniya*. 2007; 5 (12). (In Russ).
8. Rathol G., Sinklear R. Methodical recommendations. Management of patients with severe injuries. Truro; 2009. (In Russ).

*Получена: 23.10.2016*

*Received: 23.10.2016*

УДК: 616.756.26-089.844:612.76

А.В. Черных, Е.И. Закурдаев, Н.В. Якушева, В.Г. Витчинкин, М.П. Закурдаева

## ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ МЕЖРЕБЕРНЫХ НЕРВОВ В ОКОЛОПУПОЧНОЙ ОБЛАСТИ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ ФОРМОЙ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко  
Россия, 394036, Воронеж, Студенческая ул. 10*

**Цель:** изучить варианты количества межреберных нервов в области латерального края апоневротического влагалища прямой мышцы живота на протяжении околопупочной области в зависимости от формы передней брюшной. **Материалы и методы:** исследованы 88 нефиксированных трупов лиц обоего пола без признаков патологии передней брюшной стенки (45% трупов мужского пола (средний возраст —  $53,8 \pm 11,9$  лет) и 55% — женского пола ( $51,9 \pm 13,2$  года)). Измерялись *linea bicostalis*, *linea bispinalis* и *linea xiphoidopubica*, определялось количество межреберных нервов в области латерального края апоневротического влагалища прямой мышцы живота на протяжении околопупочной области передней брюшной стенки. **Результаты:** в результате изучения антропометрических особенностей передней брюшной стенки установлено, что *linea bicostalis* в среднем составила  $29,2 \pm 0,3$  см, *linea bispinalis* —  $28,2 \pm 0,2$  см, *linea xiphoidopubica* —  $30,4 \pm 0,5$  см. Методом кластерного анализа полученных данных выделены формы передней брюшной стенки: мужская, овальная, женская. Установлено, что у лиц с женской формой передней брюшной стенки достоверно чаще наблюдалось 2 пары межреберных нервов (74%). В свою очередь, при овальной форме передней брюшной стенки чаще всего отмечалось 3 пары межреберных нервов (60%). В случае мужской формы передней брюшной стенки 1 пара межреберных нервов наблюдалась в 38%, а 2 пары нервов — в 50% случаев. **Заключение:** количество межреберных нервов в области латерального края апоневротического влагалища прямой мышцы живота на протяжении околопупочной области зависит от формы передней брюшной стенки.

*Ключевые слова:* передняя брюшная стенка, межреберные нервы, вариантная анатомия.

A.V. Chernyh, E.I. Zakurdaev, N.V. Yakusheva, V.G. Vitchinkin, M.P. Zakurdaeva

## VARIANT ANATOMY OF INTERCOSTAL NERVES AT THE UMBILICAL REGION IN PERSONS WITH VARIOUS FORMS OF ANTERIOR ABDOMINAL WALL

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko  
10 Studencheskaya st., Voronezh 394036, Russia*

**Objective:** the examine variants of quantity of intercostal nerves in the area of the lateral edge rectus sheath around umbilical region, depending on the shape of the anterior abdominal wall. **Materials and methods:** There were studied 88 floating corpses of both sexes without pathology of the anterior abdominal wall. Among them there were 45% male corpses (mean age —  $53,8 \pm 11,9$  years) and 55% — female corpses ( $51,9 \pm 13,2$  years). We measured *linea bicostalis*, *linea bispinalis* and *linea xiphoidopubica*, determined quantity of the intercostal nerves in the umbilical region of the anterior abdominal wall. **Results:** At the study of anthropometric parameters of the anterior abdominal wall were found that *linea bicostalis* averaged  $29,2 \pm 0,3$  cm, *linea bispinalis* —  $28,2 \pm 0,2$  cm, *linea xiphoidopubica* —  $30,4 \pm 0,5$  cm. Using method of cluster analysis of the new data were obtained the main shapes of anterior abdominal wall: male, oval, female. It was found that persons with a female shape of the anterior abdominal wall was observed significantly more often 2 pairs of intercostal nerves (74%). In turn, at persons with oval shape were often observed 3 pairs of intercostal nerves (60%). In the cases of the male shape of the anterior abdominal wall 1 pair of intercostal nerves were observed in 38%, and 2 pairs of nerves — in 50% of cases. **Conclusions:** The quantity of intercostal nerves in the area of the lateral edge rectus sheath around umbilical region depends on the shape of the anterior abdominal wall.

*Key words:* anterior abdominal wall, intercostal nerves, variant anatomy..

## Введение

В лечении больных с пупочными грыжами многие хирурги используют протезирующие способы герниопластики, среди которых известна так называемая задняя сепарационная герниопластика (sublayretromuscularmesh), когда сетчатый протез размещают в слое между прямыми мышцами живота и задними листками их апоневротического влагалища [1-4]. Несмотря на техническую сложность данной методики, результаты ее использования, по сравнению с аналогами (onlay, inlay, intraperitoneal mesh), отличаются низкой частотой ранних послеоперационных осложнений.

По мере внедрения задней сепарационной герниопластики в клиническую практику увеличилось количество сообщений о высокой частоте хронического болевого синдрома в послеоперационном периоде, развитие которого зачастую обусловлено повреждением межреберных нервов при отделении задних листков апоневротического влагалища от прямых мышц живота во время грыжесечения [1, 3].

В настоящее время активно ведутся исследования вариантной анатомии межреберных нервов передней брюшной стенки. Установлены половые различия топографии межреберных нервов, исследованы варианты проникновения межреберных нервов в прямые мышцы живота, даны точные уровни проникновения межреберных нервов в прямые мышцы живота относительно костных ориентиров [1, 3].

В современной хирургии много внимания отводится исследованиям типовой анатомии человека [5-7]. Большой интерес к данному вопросу обусловлен поиском способов прогнозирования важных для проведения операций анатомических образований по фенотипическим признакам. Такой подход позволит не только снизить риск интраоперационных осложнений, но и уменьшить потребность в использовании технически сложных и дорогостоящих методов предоперационной диагностики.

Цель исследования — изучить варианты количества межреберных нервов в околопупочной области в зависимости от формы передней брюшной стенки.

## Материалы и методы

Работа выполнена на 88 нефиксированных трупах лиц обоего пола без признаков патологии передней брюшной стенки. Исследование было одобрено этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ. Всего были обследованы 40 трупов лиц мужского пола (45% наблюдений), умерших в возрасте  $53,8 \pm 11,9$  лет, и 48 трупов лиц женского пола (55%), скончавшихся в возрасте  $51,9 \pm 13,2$  года.

С учетом поставленной цели на каждом трупе измерялись linea bicostalis (расстояние между нижними точками реберных дуг), bispinalis (расстояние между передними верхними остями подвздошных костей) и linea xiphoidopubica (расстояние между верхушкой мечевидного отростка грудины и верхним краем лобкового симфиза). На аутопсии трупов справа и слева проводилось препарирование латерального края апоневротического влагалища прямой мышцы живота с определением количества межреберных нервов.

При статистическом анализе результатов исследования применялись описательные (среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение ( $\delta$ ), критерий Пирсона ( $\chi^2$ )) и многомерные (кластерный анализ) методы обработки данных. Различия считались значимыми при уровне достоверности  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

При исследовании антропометрических параметров передней брюшной стенки установлено, что показатель linea bicostalis варьировал от 25 до 34 см и в среднем составил  $29,2 \pm 0,3$  см. Показатель linea bispinalis принимал значения от 26 до 32 см и в среднем составил  $28,2 \pm 0,2$  см. Протяженность linea xiphoidopubica варьировала от 26 до 35 см и в среднем составила  $30,4 \pm 0,5$  см.

На следующем этапе работы с целью выделения форм передней брюшной стенки показатели linea bicostalis, linea bispinalis и linea xiphoidopubica были обработаны методом кластерного анализа, который предназначен для объединения информации о выборке объектов в однородные группы.

Для определения рационального количества кластеров построена древовидная классификация. Затем проведена кластеризация данных методом k-средних. В результате анализа выделено три кластера, соответствующих формам передней брюшной стенки — мужская, овальная, женская (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1.

Объективные критерии форм передней брюшной стенки по данным кластерного анализа,  $M \pm \delta$  (min-max)

Антропометрические показатели	Формы передней брюшной стенки		
	Мужская	Овальная	Женская
Linea bicostalis, см	$31,8 \pm 1,1$ (30-34)	$29,7 \pm 0,5$ (28-30)	$27,3 \pm 1,2$ (25-28)
Linea bispinalis, см	$27,8 \pm 1,0$ (26-28)	$29,4 \pm 0,9$ (28-30)	$31,1 \pm 0,4$ (30-32)
Linea xiphoidopubica, см	$33,3 \pm 0,6$ (31-35)	$30,1 \pm 0,6$ (29-31)	$28 \pm 0,5$ (26-29)

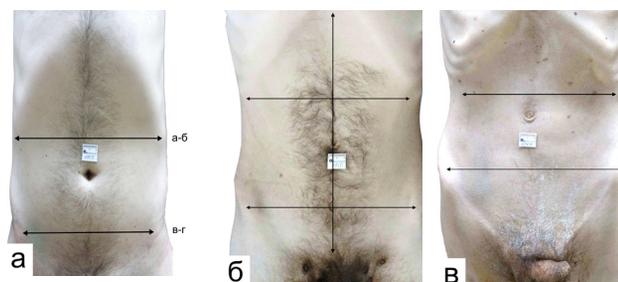


Рисунок 1. Формы передней брюшной стенки: а – мужская, б – овальная, в – женская. Обозначения: а – linea bicostalis, б – linea bispinalis, в – linea xiphoidopubica.

Различия между выявленными формами передней брюшной стенки по всем антропометрическим показателям значимы при  $p < 0,001$ .

У лиц с мужской формой передней брюшной стенки показатель linea bicostalis больше linea bispinalis, протя-

Таблица 2.

**Распределение вариантов количества межреберных нервов в околопупочной области в зависимости от формы передней брюшной стенки, абс. (%)**

Форма передней брюшной стенки	Варианты количества межреберных нервов				
	1 пара	2 пары	3 пары	4 пары	Асимметрия
Мужская	12 (38)	16 (50)	4 (12)	–	–
Овальная	–	2 (20)	6 (60)*	2 (20)	–
Женская	6 (13)	34 (74)*	–	–	6 (13)

\* – различия между вариантами количества межреберных нервов значимы при  $p < 0,001$ .

женность linea xiphoidopubica максимальная. При женской форме передней брюшной стенки показатель linea bicostalis меньше linea bispinalis, протяженность linea xiphoidopubica минимальная. В случае овальной формы передней брюшной стенки показатели linea bicostalis и linea bispinalis приблизительно одинаковы, протяженность linea xiphoidopubica принимает промежуточные значения.

На следующем этапе исследованы варианты количества межреберных нервов в области латерального края апоневротического влагалища прямой мышцы живота на протяжении околопупочной области передней брюшной стенки. Результаты исследования показали, что количество межреберных нервов варьирует от 1 до 4 пар. При этом 1 пара нервов наблюдалась в 20%, 2 пары – в 60%, 3 пары – в 11%, 4 пары – в 2% случаев. В остальных 7% наблюдений отмечалось асимметричное количество межреберных нервов.

Далее исследованы варианты количества межреберных нервов в околопупочной области в зависимости от формы передней брюшной стенки (табл. 2). Установлено, что у лиц с женской формой передней брюшной стенки достоверно чаще наблюдали 2 пары межреберных нервов (74%). В свою очередь, при овальной форме передней брюшной стенки чаще всего отмечали 3 пары межреберных нервов (60%). В случае мужской формы передней

брюшной стенки 1 пара межреберных нервов наблюдалась в 38%, а 2 пары нервов – в 50% случаев.

**Выводы**

1. Количество межреберных нервов в области латерального края апоневротического влагалища прямой мышцы живота на протяжении околопупочной области передней брюшной стенки варьирует от 1 до 4, при этом в преобладающем числе случаев наблюдается 2 нерва (60%).
2. При женской форме передней брюшной стенки в области латерального края апоневротического влагалища прямой мышцы живота на протяжении околопупочной области передней брюшной стенки чаще всего наблюдается 2 межреберных нерва (74%), а при овальной – 3 нерва (44%). В случае мужской формы передней брюшной стенки 1 межреберный нерв наблюдается в 38%, а 2 нерва – в 50% случаев.
3. Для уменьшения возможного риска травматизации межреберных нервов при выполнении протезирующей герниопластики методом sublay важно учитывать варианты их количества в области латерального края апоневротического влагалища прямой мышцы живота на протяжении околопупочной области передней брюшной стенки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дудникова Э.В. Персонализированный подход к лечению Очерных А.В., Закурдаев Е.И., Закурдаева М.П. К вопросу о профилактике травматизации межреберных нервов при задней сепарационной герниопластике пупочных грыж // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 234-239.
2. Черных А.В., Любых Е.Н., Малеев Ю.В., Закурдаев Е.И. Конституциональные и топографо-анатомические особенности строения подчревной области передней брюшной стенки // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. 7, № 1. – С. 25-31.
3. Скипидарников А.А. и др. Особенности иннервации прямых мышц живота у людей с различными типами телосложения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 1. – С. 21-26.
4. Паршиков В.В. и др. Ретромускулярная пластика брюшной стенки сеткой // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 159-163.
5. Малеев Ю.В. и др. Актуальные вопросы типовой анатомии передней области шеи в аспекте запросов клинической практики // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 79-80.
6. Лопатина Л.А., Сереженко Н.П., Соколов Д.А. Антропометрическая характеристика юношей по классификации Дж. Таннера // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – № 1. – С. 141-147.
7. Никитюк Д.Б. и др. Антропометрический метод и клиническая медицина // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – № 2. – С. 10-14.

Получена: 03.07.2016  
 Received: 03.07.2016

УДК 616.124.7:615.84

Г.В. Чудинов, М.Ф. Черкасов, А.В. Пономарев, В.В. Коршунов,  
Ф.В. Скляр, Д.А. Каракозов, Н.А. Песков, А.А. Татьянченко

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРЯМОЙ ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ ПУЧКА ГИСА

*Ростовский государственный медицинский университет  
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер Нахичеванский, 29.  
E-mail: chudinovgeorgy@gmail.com.*

**Цель:** изучить электрофизиологические параметры и клинические результаты прямой стимуляции пучка Гиса. **Материал и методы:** обследованы 36 пациентов, разделенных на 2 группы (по 18 чел.) по признаку чреспредсердной (первая) или чресжелудочковой (вторая) стимуляции пучка Гиса. В сроки до 12 мес. с момента имплантации оценивались параметры электрокардиостимуляции, данные поверхностной ЭКГ, ультразвуковая динамика размеров полостей сердца, качество жизни по шкале MOS SF-36. **Результаты:** в первой группе время электрической систолы миокарда желудочков (ширина QRS) оказалось достоверно меньше —  $111 \pm 13$  мсек., по сравнению со второй —  $134 \pm 19$ , — что соответствует физиологическому паттерну возбуждения миокарда желудочков, исключает диссинхронию, диастолическую дисфункцию левого желудочка, развитие аритмогенной хронической сердечной недостаточности. Качество жизни пациентов первой группы оказалось достоверно выше ( $71 \pm 8,5$ ) против  $63 \pm 9,9$  баллов у пациентов второй группы. **Выводы:** имплантация чреспредсердного электрода в область пучка Гиса обеспечивает более надежную фиксацию, меньший риск его дислокации в раннем послеоперационном периоде и облегчает его деимплантацию в случае возникновения соответствующих показаний. Клиническое внедрение данного лечебного подхода послужит импульсом к созданию отечественной промышленностью специального эндокардиального электрода, доставляющего устройства и стимулятора типа DDD(R), имеющего резервный желудочковый канал, что особенно актуально в условиях импортозамещения.

*Ключевые слова:* пучок Гиса, электрокардиостимуляция, эндокардиальный электрод.

G. V. Chudinov, M. F. Cherkasov, A. V. Ponomarev, V. V. Korshunov,  
F. V. Sklyarov, D. A. Karakozov, N. A. Peskov, A. A. Tatyanchenko

## FIRST EXPERIENCE OF DIRECT CONSTANT HIS BUNDLE PACING

*Rostov State Medical University  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don 344022, Russia*

**Objective:** to study electrophysiological parameters and clinical results of direct constant His bundle pacing (HBP). **Materials and methods:** we examined 36 patients, divided into 2 equal groups (of 18 patients) according to the type of pacing. Group 1 included patients with atrial lead delivery and group 2- with ventricle lead delivery. Within 12 months after implantation of the pacemaker were evaluated pacing options, ECG data, changes in heart cavities sizes, quality of life assessments with the MOS SF-36. **Results:** it turned out that in group 1 QRS duration was  $111 \pm 13$  ms, whereas QRS duration in group 2 was  $134 \pm 19$  ms. So QRS duration and morphology corresponded to physiological and excluded uprising of ventricle dyssynchrony, LV diastolic dysfunction and chronic heart insufficiency, quality of life were higher for group 1 patients:  $71 \pm 8,5$  whereas  $63 \pm 9,9$  in group 2. **Conclusions:** implantation atrial lead in His-bundle provides more reliable fixation, less early dislocation risk in early postoperative period and facilitates lead extraction. Clinical implementation of this method will contribute Russian industry, which is especially important in import substitution conditions, to the creation of special lead, delivery system and DDDR pacemaker with a backup ventricle channel.

*Key words:* His bundle, pacing, lead.

**Введение**

Постоянная электрокардиостимуляция (ЭКС) за последние десятилетия стала общепризнанным подходом к лечению брадиаритмий. Однако принятая в клинической практике стимуляция верхушки правого желудочка (ПЖ), приводит к многочисленным побочным эффектам: электрической и механической асинхронии левого желудочка (ЛЖ), функциональной недостаточности митрального клапана (МК), систоло-диастолической дисфункции ЛЖ, повышению риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и др. [1,2]. Диссинхрония желудочков, обусловленная постоянной ЭКС ПЖ у пациентов с клинически значимой дисфункцией синусового узла и нормальной длительностью комплекса QRS, повышает риск госпитализаций по причине прогрессирующей сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий (ФП) [3]. Установлено, что относительное преимущество предсердной стимуляции над двухкамерной у пациентов с дисфункцией синусового узла обусловлено побочными эффектами асинхронной электрической активации левого желудочка под воздействием стимуляции верхушки правого желудочка [4,5]. В последние годы стало возможным проведение безопасной ЭКС других областей сердца [6]. В частности, прямая стимуляция системы Гиса-Пуркинье вызывает физиологическую активацию и сокращение желудочков [7].

Например, Deshmukh и соавт. показали возможность применения стимуляции пучка Гиса у пациентов с разной степенью нарушений АВ проводимости, что имеет очевидные преимущества по сравнению с апикальной кардиостимуляцией [8, 9].

Цель исследования — анализ эффективности постоянной ЭКС и параметров качества жизни у пациентов с различными способами активации пучка Гиса.

**Материал и методы**

С 2010 по 2015 гг. методом имплантации постоянной ЭКС системы пролечено 36 пациентов с гемодинамически значимыми проявлениями синдрома слабости синусового узла (СССУ) и нарушениями АВ-проводения на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН). Из них 21 (58,2%) – мужчины, 15 (41,8%) – женщины. Средний возраст составил 61 ± 5,9 года. Наблюдение за больными проводи-

лось в период от оперативного вмешательства до 12 месяцев. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в зависимости от стадии и ФК ХСН. В соответствии с целью и задачами исследования все пациенты степени были разделены на 2 клинические группы (табл.1).

В первую группу включены 18 пациентов, которым выполнена постоянная ЭКС путем имплантации эндокардиального электрода (ЭЭ) непосредственно в область пучка Гиса в пределах центрального фиброзного тела сердца со стороны правого предсердия (ПП). Вторую группу составили 18 пациентов, которым проведена постоянная ЭКС с имплантацией электрода в альтернативных зонах ПЖ (дистальная порция пучка Гиса, начальный участок системы Гиса-Пуркинье). По клиническим характеристикам больные в обеих группах исследования достоверно не отличались.

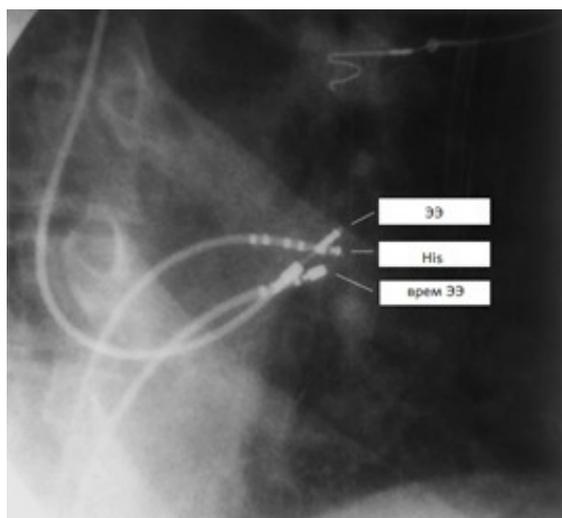
У пациентов обеих групп биполярные эндокардиальные электроды активной фиксации традиционным доступом слева в подключичной области вводились с помощью доставляющей системы Attain Medtronic и позиционировались у пациентов первой группы в область пучка Гиса со стороны ПП (рис.1), а у больных второй группы — в ту же область со стороны ПЖ (рис. 2).

Для определения оптимальной точки постоянной стимуляции на подготовительном этапе операции с помощью эндокардиального катетера получали устойчивый спайк Н, проводилось электрофизиологическое исследование области АВ узла. Решение об имплантации ЭЭ принималось в случае величины интервала Н-V ≤ 80 мсек. С целью страховки от развития острой полной АВ блокада в верхушку ПЖ имплантировался временный ЭЭ. Затем в области пучка Гиса проводилась временная монополярная стимуляция (5В, 0,5 мс) с постепенным снижением амплитуды. При достижении стабильной стимуляции желудочков с узким комплексом QRS, производилась фиксация электрода, измерялись порог стимуляции, ширина комплекса QRS и величина интервала St-QRS. Критериями контроля местоположения электрода служили: наиболее узкий QRS комплекс при контрольной стимуляции, четкая биполярная эндокардиальная электрограмма пучка Гиса, типичная рентгенологическая локализация электрода, острый порог стимуляции ≤ 2,0 В при длительности импульса 0,5 мс. В течение всего времени определения оптимального местонахождения электрода проводился мониторинг ЭКГ в 12 отведениях.

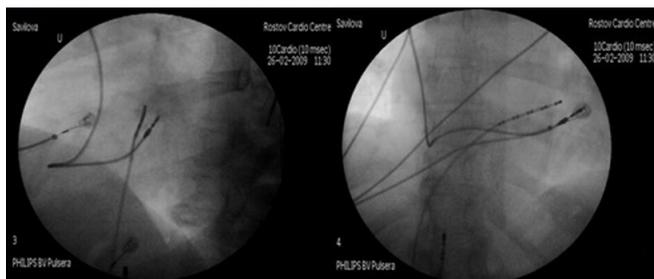
Таблица 1

**Характеристика исследуемых больных до операции**

	Группа 1 (n=18).		Группа 2 (n=18).		Р
Возраст (средний)	60,4 ± 5,2		61,9 ± 6,1		
Мужчины	10	64,8%	11	62,8%	Р > 0.05
Женщины	8	35,2%	7	38,2%	Р > 0.05
ИБС	12	74,1%	13	83,3%	Р > 0.05
Гипертоническая болезнь	16	90,7%	15	88,9%	Р > 0.05
ХСН ФК 1-2 (NYHA)	12	66,6%	13	74,1%	Р > 0.05
ХСН ФК 3-4 (NYHA)	6	33,3,6%	5	25,9%	Р > 0.05
Фибрилляция предсердий	6	33,3%	7	38,2%	Р > 0.05
АВ-блокада 2 степени	12	66,6%	12	66,6%	Р > 0.05
АВ-блокада 3 степени	6	33,3%	6	33,3%	Р > 0.05



**Рис. 1.** Положение стимулирующего электрода, позиционированного в ПП. ЭЭ — эндокардиальный электрод, His — зона фиксации спайка Н электрофизиологическим катетером, времен ЭЭ — временный эндокардиальный электрод.



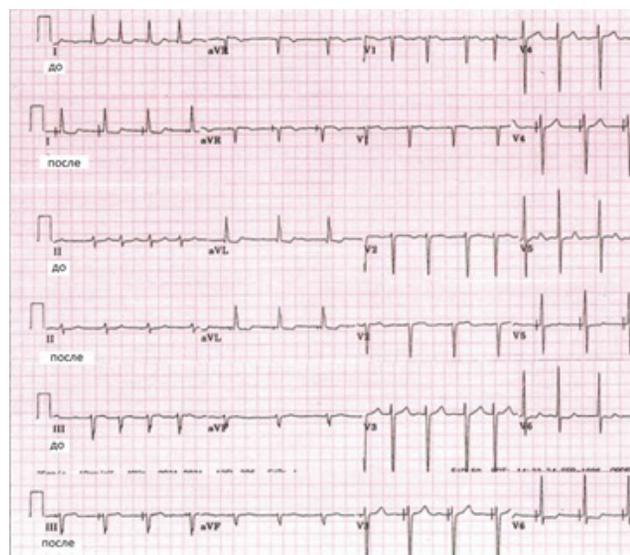
**Рис. 2.** Мишень для фиксации электрода со стороны ПЖ.

При динамическом наблюдении и проверке ЭКС-системы постоянная 100% электрокардиостимуляция правого желудочка проводилась всем пациентам в режимах: DDD (As/Vp = 100%), DDDR (As/Vp = 100%). В обеих группах сравнивались общее время операции имплантации постоянной ЭКС-системы со временем, затраченным на позиционирование и фиксацию ЭЭ. Проведен детальный анализ длительности комплекса QRS и параметров стимуляции. Всем пациентам после имплантации ЭКС через 1,6, 12 и 36 мес. проводились: оценка клинической эффективности и толерантности к физической нагрузке (тест с шестиминутной ходьбой, соответствующий субмаксимальной нагрузке), эхокардиографическое исследование с определением фракции выброса правого и левого же-

лудочка в динамике, сердечной диссинхронии, объемов и размеров полостей. Параллельно оценивались параметры качества пациентов обеих групп по Международной шкале MOS SF-36. Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы Statistica 7.0. Количественные результаты представлены в виде средней выборочной величины и стандартного отклонения.

**Результаты**

Анализ полученного фактического материала позволил отметить на фоне клинического улучшения позитивные изменения морфологии комплекса QRS у пациентов с чрезспредсердной (группа I) по сравнению с чрезжелудочковой (группа II) стимуляцией пучка Гиса. Разница в ширине QRS объясняется физиологическим проведением по системе Гиса-Пуркинью в группе I (Рис. 3) и феноменом «фьюжн» в группе II.



**Рис. 3.** Совпадение морфологии электрической активации желудочков (комплекс QRS) до и после имплантации ЭКС системы в группе I.

**Обсуждение**

За время наблюдения у пациентов первой группы продолжительность QRS составила 111±13 мс, что было меньше длительности QRS в группе II (134±19мс) и больше исходного (91±33 мс). Порог стимуляции у всех пациентов группы II находился в диапазоне 0,8±0,3 В при длительно-

Таблица 2

**Динамика изучаемых показателей ЭКС**

	Больные 1-й группы (n=18, исходная ширина QRS 91±32 мс)				Больные 2-й группы (n=18, исходная ширина QRS 91±33 мс)			
	1 сут	6 мес	12 мес	36 мес	1 сут	6 мес	12 мес	36 мес
Порог стимуляции, В	2,6±0,2	2,7±0,3	2,9±0,3	3,2±0,3	1,0±0,3	1,0±0,6	1,2±0,4	1,3±0,4
Импеданс Ом	810±90	782±75	805±84	864±84	580±105	530±86	525±79	575±79
Ширина QRS, мсек	108±24	112±23	112±24	116±24	134±28	135±23	133±24	138±24

сти импульса 0,5 мс, через 6 месяцев — в среднем определялся в диапазоне  $1,0 \pm 0,6$  В, а через 12-24 мес. в среднем составил  $1,2 \pm 0,4$  В. В то же время параметры затрачиваемой энергии в первой группе невыгодно отличались —  $2,9 \pm 0,3$  В. Импеданс цепи был на уровне  $580 \pm 105$  Ом во второй группе и на уровне  $790 \pm 85$  Ом в первой группе. Анализ обсуждаемых показателей позволил выявить определенные недостатки прямой стимуляции пучка Гиса чреспредсердным доступом (табл. 2), что, с другой стороны, с избытком компенсировалось физиологическим паттерном ЭКС и, следовательно, исключением нежелательных патофизиологических воздействий, упомянутых в начале статьи.

Особый интерес в аспекте реализации поставленной цели и задач исследования представляла оценка параметров качества жизни пациентов. Согласно полученным результатам, наибольшее значение физического компонента здоровья к 12 месяцу составило у пациентов у пациентов первой группы  $71 \pm 8,5$  баллов, что оказалось достоверно выше, чем у пациентов второй группы ( $63 \pm 9,9$  баллов,  $p < 0,05$ ) и свидетельствовало об устойчивом улучшении физического компонента качества жизни на фоне физиологической активации системы Гиса-Пуркинье. Аналогичная динамика отмечена для показателей психического компонента здоровья. Через 12 месяцев после имплантации ЭКС у пациентов первой группы установлено достоверно большее значение обсуждаемого параметра по сравнению с пациентами в группе 2 (соответственно баллов против  $61 \pm 4,5$  баллов,  $p < 0,05$ ).

## Выводы

Постоянная ЭКС у больных ХСН с соответствующими медицинскими показаниями путем чреспредсердной имплантации ЭЭ непосредственно в область пучка Гиса является предпочтительной и может рассматриваться как приоритетный метод физиологической ЭКС у пациентов с признаками левожелудочковой дисфункции, сердечной недостаточности и сохранным внутривентрикулярным проведением при показаниях к желудочковой ЭКС.

По данным опросника качества жизни SF-36, у пациентов с подобным способом позиционирования ЭЭ подтвержден более высокий уровень физического и психического компонентов здоровья.

Имплантация чреспредсердного ЭЭ в область пучка Гиса предполагает его фиксацию в соединительной ткани центрального фиброзного тела, что, с одной стороны, обеспечивает более надежную фиксацию и меньший риск дислокации ЭЭ в раннем послеоперационном периоде, а, с другой стороны, меньший риск осложнений в случае возникновения показаний к его деимплантации, поскольку неспецифическая реакция соединительной ткани, приводящей к периэлектродным сращениям, менее выражена чем реакция мышечной ткани.

Внедрение в клиническую практику прямой стимуляции пучка Гиса ставит перед отечественными производителями важную задачу по созданию специального ЭЭ, доставляющего устройства и стимулятора типа DDD(R), имеющего резервный желудочковый канал, что особенно актуально в условиях импортозамещения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. MOST Investigators Ventricular pacing or dual chamber pacing for sinus node dysfunction. *N Engl J Med.* 2002;346:1854-1862.
2. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, et al. DAVID Investigators Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID Trial *Heart Rhythm* 2005;2:830-834.
3. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing *J Am Coll Cardiol* 2006;47:282-288.
4. Victor F, Mabo P, et al. A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short-term results. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:238-42.
5. De Cock CC, Giudici MC, Twisk J. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing a quantitative review. *Europace* 2003;5:275-278.
6. Yee R, Klein GJ, Krahn AC, Skanes AC. Selective site pacing: tools and training. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:894-6.
7. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1938-45.
8. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000;101: 869-77.
9. Lu F, Iuzzo PA, et al. Isolated Atrial Segment Pacing: An Alternative to His Bundle Pacing After Atrioventricular Junctional Ablation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1443-9.

Получена: 02.04.2016

Received: 02.04.2016

УДК 613.83

А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, Э.А. Ахметова

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЛИМОФИЗМА ПОТРЕБЛЕНИЯ МЕТИЛЕНДИОКСИПИРОВАЛЕРОНА (МДПВ) С КРАТКИМ ОБЗОРОМ ПРОБЛЕМЫ

*Башкирский государственный медицинский университет  
Россия, 450000, Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aea1202@yandex.ru*

**Цель:** дать краткий обзор современной наркоситуации, разобрать клинический случай внутривенного приема метилendioксипировалерона. **Материалы и методы:** клинико-катамнестическое исследование пациента, с последующим клиническим разбором. **Результаты:** в статье представлена характеристика распространенности, причин токсических проявлений, синдромов физической и психической зависимости от метилendioксипировалерона, формирования феномена парентерального приема. **Заключение:** данная статья будет полезна для врачей психиатров-наркологов, а также для работников организаций и учреждений, осуществляющих антинаркотическую деятельность.

**Ключевые слова:** клинический случай, метилendioксипировалерон, МДПВ, «соль», наркозависимость, синтетические стимуляторы.

A.R. Asadullin, V.L. Yuldashev, A.A. Akhmetova

## MEDICAL CASE OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF METHYLENEDIOXYPYROVALERONE (MDVP) WITH A BRIEF OVERVIEW OF THE PROBLEM

*Bashkir State Medical University,  
3 Lenina st., Ufa, Bashkortostan 45000, Russia*

**Objective:** to present a brief overview of the current drug abuse situation and to examine a medical case of intravenous administration of methylenedioxypropylvalerone (MDVP). **Materials and methods:** clinical follow-up study and analysis of the clinical issues. **Results:** this article presents a review of MDVP prevalence, causes of toxic manifestations, physical and psychological dependence on MDPV and the development of the phenomenon of parenteral administration. **Conclusions:** the article may be of interest for specialists in the sphere of chemical analysis of narcotic drugs, experts in psychiatry and narcology, managers and organizers of anti-drug services.

**Keywords:** medical case, Methylenedioxypropylvalerone, MDVP, "bath salts", drug addiction, synthetic stimulants.

Современная наркологическая ситуация в России отмечается наращиванием синтеза и распространения новых синтетических «дизайнерских» наркотических средств, ростом коморбидных состояний, изменением структуры и форм потребления психоактивных веществ [1,2]. Нарушение психического здоровья лиц, употребляющих «дизайнерские» наркотики или «спайс», набирающие свою популярность в России и странах Европы примерно с 2009 г., привлекает все большее внимание специалистов и исследователей в области психиатрии, наркологии, фармакологии и биологии [2,3]. Это обусловлено их доступностью и, во многом, так называемой «легальностью» [1], что ведет к преимущественному выбору их наркопотребителями перед «классическими» наркотическими средствами. Брендированные под названиями «Спайс», «соли», «кристаллы», в основном, распространяются через Интернет-пространство при помощи общедоступных социальных сетей, мессенджеров, с использованием обезличенных виртуальных платежных систем [3]. Согласно немногочисленным исследованиям, в среде наркопотребителей более заметен интерес к веществам из группы синтетических каннабиноидов и дизайн-катинонов [1,4]. Как следует из доклада директора Федеральной службы по контролю за оборотом наркотиков (ФСКН) России, председателя Государственного антинаркотического комитета (ГАК) В.П. Иванова на заседании ГАК 6 октября 2014 г. на тему «Меры по ликвидации чрезвычайной ситуации, связанной с массовыми отравлениями новыми психоактивными веществами», за последние семь лет объем изъятий подобных синтетических наркотических средств в России увеличился более чем в 130 раз – со 165 кг до 22 тонн [1,4,5].

В одну из обширных [5] и наиболее динамично [2,6] развивающихся групп синтетических наркотиков входят искусственно синтезированные катиноны. Природные катиноны (норэфедрон) – алкалоиды, впервые выделенные из каты, кустарника семейства Бересклетовых, произрастающего в Восточной Африке [7]. По токсическому действию катиноны сходны с амфетаминами и потому иногда распространяются под их видом. Синтетические катиноны можно разделить на следующие группы: производные фенилэтиламина (метилendioкс-сипировалерон (MDPV), альфа-PVP, альфа-PVT, МНРН, и др.) и катиноны-β-кетоны (метилон, этилон, мифедрон и др.) [3]. Распространяются данные наркотические средства в виде «солей для ванн», пятновыводителей, удобрений, в виде различных пищевых добавок.

Клиническая картина наркотического опьянения от приема амфетаминов и катинонов схожа и характеризуется повышением физической активности, подвижностью, усилением работоспособности, повышением настроения и полового влечения, снижением пищевого влечения. К побочным эффектам относятся беспокойство, усталость, агрессивность, бессонница, судороги челюстных мышц, непроизвольные движения тела (подергивания, чмоканье губами, муссирование), а также различные сомато-вегетативные проявления (повышенное потоотделение, нарушения сердечной деятельности, начиная от тахикардии, артериальной гипертензии, гипертермическим синдромом и заканчивая инфарктом миокарда), также возможно развитие

острой почечной недостаточности, гемоорагических и ишемических инсультов. Нередко прием катинонов сопровождается развитием острых психотических проявлений в виде зрительных и слуховых галлюцинаций, бредовых переживаний, спутанности сознания, дезориентации [1,9]. При увеличении дозы наркотического средства возможен летальный исход по причине токсического поражения внутренних органов [3]. Метод приема обычно ингаляционный (вдыхание дыма вещества либо через специальные приспособления (сигареты, трубки) либо ингаляция дыма, полученного путем нагрева на фольге) [10].

Представленное вещество – МДПВ (химическое название 1-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-(1-пирролидинил)-1-пентанон (CAS № 687603-66-3)) – является психотропным веществом, возбуждающим ЦНС, и действует как ингибитор обратного нейронального захвата норадреналина и допамина. МДПВ не нашел широкого применения в медицине. В странах Европы в качестве психостимулятора и аноректика использовался пировалерон (предшественник МДПВ), причем описаны многочисленные случаи злоупотреблений и сформировавшейся зависимости [6].

Многие пациенты, которые начинали прием наркотических средств нового поколения и продолжают наркотизацию более двух-трех лет, в настоящий момент находятся во второй стадии заболевания, одним из отличительных признаков которого является «рост толерантности» и достижения «плато толерантности» [9]. Следовательно, наркопотребители, использующие в основном ингаляционный метод введения, начинают увеличивать дозировку или частоту приема (ингаляций) или переходят на парентеральные (внутривенные) приемы наркотических средств [5]. Кроме этого, следует отметить повреждения дыхательных путей, легочного сурфактанта и альвеолярной ткани, вследствие длительного воздействия химического, механического и температурного травмирующего фактора [9]. Таким образом, психиатры-наркологи Республики Башкортостан все чаще сталкиваются с переходом пациентов на парентеральный прием синтетических «дизайнерских» наркотических средств нового поколения. Соответственно, происходит патомофоз клинической картины, в сторону утяжеления, сопровождающийся необходимостью коррекции диагностических, прогностических и терапевтических мероприятий.

#### Клинический случай:

Пациент 1990 г. р. (25 лет). Житель Уфы. Был госпитализирован в стационарное отделение Республиканского наркологического диспансера №1 Министерства Здравоохранения Республики Башкортостан, самостоятельно, по направлению выданным амбулаторной службой.

#### Анамнез

Наследственность нервно-психическими заболеваниями отягощена алкоголизмом по линии отца. Единственный ребенок в семье. Беременность и роды протекали без осложнений. В 9 месяцев перенес серьезный

менингит, последствием которого были эпизодические тонико-клонические судороги до четырёхлетнего возраста. Рос и развивался соответственно возрасту. Детский сад посещал. В школу пошел с 6 лет. Со слов, учился на «отлично» до 5 класса, отношения в классе были доброжелательные. Проживал в частном доме, с удобствами на улице. Мать эпизодически проживала с разными мужчинами, отношений с которыми не помнит. В девятилетнем возрасте по дороге из школы был сбит машиной, в результате чего получил черепно-мозговую травму и был госпитализирован с переломами (на учете у невролога не состоит). По этой же причине дважды перенес операцию под общим наркозом на тазовые кости с промежутком в 1 год. В одиннадцатилетнем возрасте проводилась аппендэктомия, под общим наркозом. В возрасте 12 лет потерял мать во время пожара. Со слов пациента, возгорание произошло в результате злоупотребления алкоголем. После смерти матери переехал к родителям матери в благоустроенную квартиру, в связи с чем пришлось сменить школу. В новой школе, расположенной в центре города, отношения с классом не заладились: одноклассники стали задирать и обижать. При этом школьную программу не усваивал, эпизодически прогуливал занятия. Начал бродяжничать, попробовал курить, был поставлен на учет в Комиссию по делам несовершеннолетних (КДН). Неоднократно разбирался КДН в связи с кражами, бродяжничеством. С 14-ти лет стал использовать клей «Момент», пары бензина. Был поставлен на наркологический учет с диагнозом «Употребление летучих растворителей». Про опыт употребления рассказывает позитивно, со слов, употреблял «от одиночества», в момент употребления наблюдал красочные галлюцинации, вследствие чего не было чувства одиночества и ненужности. Закончил 9 классов, затем поступил в колледж по специальности мастер технического обслуживания. Через год обучения был отчислен за пропуски. Проживает с бабушкой, дедушка умер от инфаркта. После смерти бабушки «почувствовал абсолютную свободу». С 15-ти лет стал употреблять алкоголь, преимущественно пиво и вино.

#### Анамнез заболевания

Впервые употребил наркотическое средство в 17 лет (анашу, ингаляционно). Основным мотивом первого употребления называет любопытство. Ощущения не помнит. Далее употреблял марихуану 3-4 раза в месяц в течение 5-6 лет. В этот период было 3-4 пробы героина, ингаляционно, 1 раз – парентерально. Со слов, ощущения не понравились: присутствовали выраженная тошнота, вялость, отсутствие каких-либо положительных эффектов. С 22-х лет (2012 г.) добавилось ингаляционное употребление «солей» вплоть до ежедневного приема. Впервые попробовал курить синтетический наркотик «соль», когда предложил дилер, так как марихуану, со слов, «стало не достать». Ощущения при пробе сразу понравились: ощутил чувство радости, «прилив сил, эротическое возбуждение», «хотелось общаться, двигаться». При этом отмечал усиление сухости во рту, потоотделения, нечеткое зрение, сердцебиение, слабое головокружение. Такие переживания длились несколько часов. Ночь провел без сна, наутро резко пропали настроение и аппетит, не мог «ничего делать». Со слов,

состояние стабилизировалось только через сутки. Сначала при употреблении наркотика ощущал подобный прилив сил и энергии, отмечал отсутствие желания сна, также исчезал аппетит. Стал употреблять наркотическое средство для получения сексуальной энергии и переживаний. Кроме того, присоединились нарастающие поражения дыхательной системы. Прекращение приема препарата сопровождалось астено-депрессивным синдромом. По мере увеличения дозы наркотического средства возникли галлюцинаторно-параноидные явления. Больного стали посещать мысли, что его пытаются отравить и по этой причине за ним периодически начинают следить различные люди. Привычная доза наркотического средства уже не помогала, употребление стало ежедневным, в это же время попал под следствие по статье 228,1. Первый опыт длительного употребления описывает следующим образом: «проснулся, наверх нет, тела нет, осталось в пакетиках по краешку, на раз точно не хватало». Со слов, проточной водой (5-7 мл) промыл пакетики и этот раствор пытался ввести в вену. Не помнит, получилось или нет, так как «очнулся в отделении токсикореанимации». После выписки психотропные вещества не употреблял не больше месяца. Затем вновь стал употреблять эпизодически ингаляционно, с февраля перешел на внутривенное употребление. Причины перехода на парентеральное введение прежние. При парентеральном употреблении отмечает наплыв выраженных интенсивных ощущений, при этом практически при введении – «на игле» – следовал резкий выдох, иногда отмечал даже небольшой вскрик, появился «какой-то вкус во рту, как будто пластмасса жженная или солярка», очень выраженное сердцебиение, «резко стало хорошо», потом возникло «сильное сексуальное возбуждение». Переживания были аналогичны испытываемым при курении, но при этом были значительно ярче, и эмоционально окрашеннее. Однако при этом отмечал сокращение периода возбуждения, соответственно, употребление стало до 4-7 раз в сутки. Попытки «покурить» уже не приносили облегчения, в связи с чем, пациент полностью перешел на внутривенный прием наркотического средства. За три месяца приема «соли» похудел на 11 килограмм. Последний прием наркотика был в ночь перед поступлением.

При осмотре: сознание не нарушено. Контакт допустим. Правильно ориентирован в собственной личности, времени, месте нахождения. При этом крайне истощен, астенизирован, неопрятен. Во время осмотра старается лечь на кушетку, перестает говорить или переходит на шепот. Реагирует только на громкий голос. Периодически перебирает одежду, подтягивает брюки, расстегивает/застегивает пуговицы. Во время разговора меняется фон настроения, становится вспыльчивым, однако тут же расслабляется. На вопросы отвечает односложно, после побуждения, но, в основном, по существу, после значительной паузы. Требуется постоянная вербальная стимуляция. В паузах во время вопроса, монотонно повторяет «Что я тут делаю...». Словарный запас достаточный. Себя характеризует спокойным, адекватным. На момент осмотра психопродуктивной симптоматики, бредовых идей не обнаруживает. Пробы на скрытые галлюцинации отрицательны. Суицидальные тенденции не обнаруживает. Внимание привлека-

емое, легко истощается при возрастающих нагрузках. Тест по Крепелину выполняет с ошибками. Мышление в замедленном темпе. Запас школьных знаний посредственный. Запас общежитейских знаний достаточный. В суждениях поверхностен. Сосредоточен на своих переживаниях. Заявляет, что очень хочет потребить наркотик, но «он его не «берет», доколся уже...»

Диагноз: F.15.242 F15.3 Синдром зависимости от стимуляторов средней степени тяжести, фаза обострения. Абстинентный синдром средней степени тяжести.

Получал инфузионную терапию, транквилизаторы, метаболиты, гепатопротекторы, витаминотерапию. Назначены консультации узких специалистов. В отделении, после поступления, находился в пределах постели, сон поверхностный, слегка возбужден, ночью спал, был астенизирован. В редкие пробуждения и на обходах жаловался на «некоторую тревожность», «шевеления внутри тела», просил «наконец, выключить это шоу, знаю, что снимают Дом-2, но я отказываюсь», высказывал идеи, которые объяснить был не в состоянии. За 4 дня стационарного лечения состояние значительно улучшилось, сон нормализовался, настроение значительно улучшилось. Сохранялась только незначительная астеническая симптоматика. С интересом принимал лечение, просил назначить внутривенные препараты. За время наблюдения режим не нарушал, лечение принимал, влечение к психоактивным веществам отрицал. Выписан на 14-е сутки в связи с переводом в реабилитационный центр. Сожалел о приеме наркотиков.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. АД 130/90, Ps 102, ЧД 30, t 37,7. В позе Ромберга пошатывание, стоит с поддержкой, тремор пальцев рук, Зрачки D=S, Рефлексы D=S, с верхних конечностей умеренно повышены.

### Результаты анализов

ОАК, ОАМ – без патологии. Биохимический анализ крови при поступлении: АЛТ 228 Ед/л, АСТ 171 Ед/л, ГГТП 175 Ед/л. RW, ВИЧ – отрицательные. При рентгенологическом исследовании обнаружены изменения, типичные для поражения легких. Выраженность рентгенологических изменений коррелирует с тяжестью дыхательных нарушений. Визуализируется усиление легочного рисунка, летучие эозинофильные инфильтраты, симптом «матового стекла», эмфизема и признаки пневмосклероз. Проявления интерстициального фиброза в легких. Результат анализа мочи методом иммунохроматографического анализа: обнаружены вещества группы а- метилпировалерона (а-mpv). ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, ЧСС 43 уд/мин.

Результаты компьютерной томографии головного мозга (КТ: мелкие лакунарные кисты в проекции базальных ядер, лобных и теменных долях с обеих сторон. Картина умеренной глобальной кортикальной атрофии.

Результаты УЗИ органов брюшной полости. Печень: на 2 см увеличена в размерах, контуры четкие, ровные, эхогенность умеренно повышена, структура диффузно неоднородная. Сосудистый рисунок без особенностей. Объем желчного пузыря средний, контуры четкие, ровные, толщина стенки до 3 мм, в просвете без патологических структур. Селезенка без особенностей. Под-

желудочная железа умеренно отечна, контуры четкие, ровные, эхогенность повышена, структура диффузно неоднородная. Проток не расширен.

Заключительный диагноз: F.15.242 F15.3 Синдром зависимости от стимуляторов средней степени тяжести, фаза обострения. Абстинентный синдром средней степени тяжести.

### Анализ клинического случая

Наследственность отягощена алкоголизмом отца. Раннее развитие и детский период сопровождался неоднократными токсическими и механическими поражениями головного мозга. Рос и развивался в условиях гипоопеки, без отца, в условиях эмоциональной депривации, у матери постоянно менялись сожители. Провоцирующим фактором заболевания могли служить психотравмирующие моменты (гибель матери и переезд на новое место проживания), пубертатный кризис. Вначале был период поискового полинаркотизма: пробы различных психоактивных веществ с 12 лет, включая алкоголь, табак, каннабиоиды, девиантное и делинквентное поведение (бродяжничество, кражи). С 14-15-ти лет отмечается систематический характер приема психоактивных веществ с формированием симптомов психической и физической зависимости. При употреблении наркотических средств преобладает атактический мотив. Последний год перешел на внутривенное систематическое употребление психостимуляторов. Обнаруживает проявления анозогнозии, отсутствие критики заболевания. Данный клинический случай демонстрирует формирование синдрома зависимости от синтетического наркотика метилendioксипировалерона а-mpv («соль») при его внутривенном использовании. При развитии зависимости от стимуляторов прослеживаются быстрая прогрессивность заболевания, ускоренный рост толерантности к наркотическому средству, более выраженный, яркий, но короткий по времени, психостимулирующий эффект в короткие сроки (более чем в 5-6 раз), тяжелые соматические последствия (повреждение дыхательных путей), агрессивные тенденции. В клинике интоксикации при внутривенном введении метилendioксипировалерона отмечались выраженная прогрессивность течения заболевания, его ускоренность и злокачественность, сопровождающаяся интенсивным психомоторным возбуждением с усилением идеаторного компонента, повышением сексуального влечения, снижением потребности в приеме пищи, воды, во сне, выраженными соматовегетативными проявлениями, формированием паранойяльного синдрома с истерическими компонентами. На фоне систематического внутривенного введения наркотика отмечалось ускоренное развитие психической и физической зависимости. Абстинентные проявления были представлены выраженным астено-депрессивным синдромом, с преобладанием тревоги, страха, аносией, паранойяльными и истерическими проявлениями на фоне мощной актуализации влечения к наркотикам. Характерными были выраженные неврологические и соматические симптомы: тремор, выраженные вегетативные расстройства, нистагм, резкое снижение массы тела, гипертензия, тахикардия. Обращение за медицинской помощью было обусловлено проявлениями выраженных абстинентных проявлений с психотически-

ми включениями. Лечение в условиях наркологического стационара рекомендованными стандартными методами, делает сомнительным достижение терапевтической ре-

миссии требует длительной комплексной психотерапевтической, фармакологической психосоциальной коррекции в условиях реабилитационного центра.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Асадуллин А.Р., Асадуллина Г.М., Ахметова Э.А. Раннее выявление факторов риска формирования зависимости от синтетических «дизайнерских» наркотических средств в рамках проведения социально-психологического тестирования лиц, обучающихся в общеобразовательных учреждениях // Казанский педагогический журнал. - 2016 год. - №2. - С. 162-165.
2. Бохан, Н.А. Клиническая типология психопатологических расстройств у потребителей синтетических каннабиноидов (спайсов) / Н.А. Бохан, Г.Ю. Селиванов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - Томск, 2015. № 4 (89). - С. 18-23.
3. Головки А.И., Бонитенко Е.Ю. Терминологические и биологические парадоксы феномена «дизайнерские наркотики» // Наркология. - Москва, 2015 г. - №1. - С.69-83
4. Доклад о наркоситуации в Республике Башкортостан по итогам 2014 года. Утвержден протоколом заседания антинаркотической комиссии Республики Башкортостан от 19.03.2015 №36. - Уфа: Издательство «Здравоохранение Башкортостана», 2015. - 222 с.
5. Катаев С. С., Крылова Е. А., Зеленина Н. Б., Курдина Л. Н. Идентификация метилendioксипировалерона и его метаболитов в моче методом ГХ-МС // ПЭМ. - 2010. - №3-4. - С.32-35.
6. Stellpflug S.J., Kealey S.E., Hegarty C.B., Janis G.C. 2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe): Clinical case with unique confirmatory testing // J. Med. Toxicol. - 2014. - Vol. 10, № 1. - P. 45-50.
7. Streich T. William F Rushton, Nathan P Charlton. Death by spice: A case report of mortality following synthetic cannabinoid use Heather, // Clinical Toxicology.-2014.-Vol.52.- P. 365
8. Менделевич, В.Д. Психотические расстройства в результате употребления наркотиков: современное состояние проблемы / В.Д. Менделевич // Наркология. - Москва, 2014. - №7. - С. 93—100.
9. Каклюгин, Н.В. «Синтетическая» Россия: прогрессирующее самоубийство наркотизирующейся молодежи / Н.В. Каклюгин // Журнал «Медицина». - Москва, 2014. - №4 - С. 1-27.
10. Юлдашев В.Л., Асадуллин А.Р., Ахметова Э.А., Рахматуллин Э.Р. Цели и мишени первичной профилактической программы «Здоровая семья» // Медицинский вестник Башкортостана. - Уфа, 2015. - №4. - С. 5-9.

Получена: 07.06.2016

Received: 07.06.2016

УДК 614.2

Н.Б. Варданян, Т.Ю. Быковская, И.В. Дударев,  
Н.А. Левицкая, Ю.А. Порутчикова

## ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА КАДРОВОГО ПОТЕНЦИАЛА МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

*Ростовский государственный медицинский университет  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: nairik@yandex.ru*

В статье рассматриваются проблемы оценки качества кадрового потенциала медицинской организации. Проведен анализ имеющихся методик оценки кадрового потенциала. Описаны основные составляющие системы кадровой политики медицинской организации. Разработано графическое представление кадрового потенциала работника.

*Ключевые слова:* медицинская организация, управление персоналом, кадровый потенциал, здравоохранение, кадровая политика.

N.B. Vardanyan, T.Yu. Bykovskaya, I.V. Dudarev,  
N.A. Levickaya, Yu.A. Porutchikova

## THE PROBLEM OF QUALITY ASSESSMENT OF PERSONNEL POTENTIAL OF HEALTH ORGANIZATIONS

*Rostov State Medical University  
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don 344022, Russia. E-mail: nairik@yandex.ru*

The article considers problems of assessment of the quality of human resource capacity of health organizations. The analysis of existing methods of an estimation of personnel potential. Describes the main components of the system of personnel policy of the medical organization. Developed graphical representation of personnel potential of the employee.

*Keywords:* health organization, human resources, health care, personnel potential.

Доступность и качество медицинской помощи во многом определяются не только состоянием материально-технической базы медицинских учреждений, но и наличием квалифицированных сотрудников [1]. При этом кадровая проблема является, пожалуй, самой сложной в здравоохранении. Научно-технический прогресс в сфере медицины также остро ставит вопрос необходимости подготовки квалифицированных специалистов для работы с инновационным современным оборудованием.

Кроме того, соотношение врачей и среднего медицинского персонала на душу населения в России и в развитых странах различаются. Это свидетельствует о лучшей обеспеченности медицинскими специалистами в России. Но с другой стороны, соотношение между численностью врачей и среднего медицинского персонала ниже, чем в развитых странах мира. Подобный дисбаланс напрямую отражается на эффективности оказания медицинской помощи и ограничивает возможности развития служб ухода, патронажа, реабилитации [2].

Основные направления развития здравоохранения в Российской Федерации основываются на стратегических документах, в частности, на положениях «Концепции раз-

вития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г.».

Так, в Концепции указано, что эффективное функционирование системы здравоохранения определяется системообразующими факторами, среди которых:

1. Совершенствование организационной системы, позволяющей обеспечить формирование здорового образа жизни и оказание качественной бесплатной медицинской помощи всем гражданам Российской Федерации;

2. Развитие инфраструктуры и ресурсного обеспечения здравоохранения, включая финансовое, материально-техническое и технологическое оснащение лечебно-профилактических учреждений на основе инновационных подходов и принципов стандартизации;

3. Наличие достаточного количества подготовленных медицинских кадров, которые способны решать задачи, поставленные перед здравоохранением Российской Федерации [3].

Медицинские кадры являются главной, наиболее значимой частью ресурсов здравоохранения и в конечном итоге обеспечивают результативность и эффективность работы не только отдельных структурных подразделений, но и

здравоохранения в целом. Показатели укомплектованности действующих учреждений здравоохранения медицинским персоналом на протяжении нескольких лет имеют положительную динамику [4].

В настоящее время построение на основе взаимозависимости и взаимообусловленности по возможности всех элементов, входящих в региональную систему здравоохранения, обосновано реальными экономическими условиями, требующими установления порядка определения неэффективных расходов на управление медицинскими кадрами.

Необходимо отметить также, что в отечественной научной литературе на сегодняшний день нет разработанной единой методики оценки качества кадрового потенциала. Одной из наиболее эффективных методик является система присуждения тарифно-квалификационных разрядов, в основе которой лежит оценка знаний, умений и навыков персонала по выполнению технологических операций. Однако показатели результатов труда, связанных с непосредственной реализацией способностей человека к труду, считаются необходимым, но недостаточным условием для оценки качества кадрового потенциала.

Набор индивидуальных компетенций, подвергаемых оценке и полученных в результате аттестации персонала, имеет также большое значение. В зарубежной науке накоплен более обширный арсенал средств и подходов, позволяющих проводить оценку качества рабочей силы, раскрывающие предмет, субъект и средства оценки.

К основным методам можно отнести формализованные подходы, включающие анкетирование и тестирование, а также методы с использованием неформальных подходов, прежде всего, собеседований и наблюдения. В методике аттестации персонала немецких компаний также заложен принцип балльной оценки определенных элементов качества рабочей силы, которые необходимы для осуществления трудовой деятельности. При этом сотрудники оцениваются по 6 критериям, включающим признаки качества рабочей силы, имеющих 6 уровней оценки<sup>2</sup>.

Критерии приведены на рис. 1.

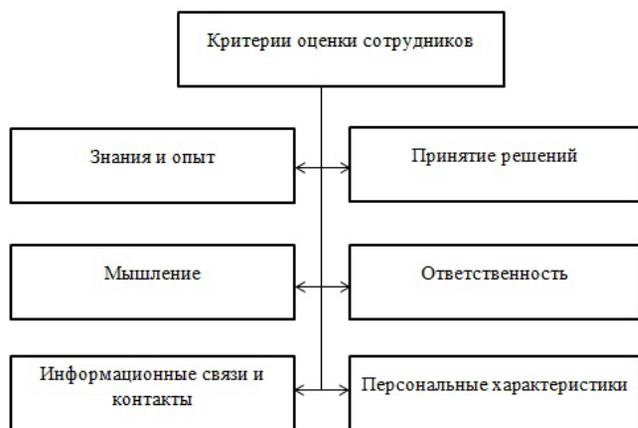


Рисунок 1. Критерии оценки качества рабочей силы.  
Figure 1. Criteria for assessing the quality of the labor force.

<sup>1</sup>Постановление Правительства Российской Федерации от 14.06.2011 №470 «О внесении изменений в методику оценки эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://government.ru/docs/19879/>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.04.2016).

<sup>2</sup>Постановление Правительства Российской Федерации от 14.06.2011 №470 «О внесении изменений в методику оценки эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://government.ru/docs/19879/>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.04.2016).

Свойства кадрового потенциала графически представлены функцией суммарной величины свойств отдельных трудовых потенциалов, а также их взаимодействий в процессе труда и межличностной коммуникации, что сопровождается эндогенными причинами его изменений. На рис. 2 схематично представлен жизненный цикл кадрового потенциала.



Рисунок 2. Жизненный цикл кадрового потенциала [6].  
Figure 2. Life cycle of human resource capacity [6].

В качестве основных составляющих системы кадровой политики можно обозначить следующие элементы, представленные на рис. 3 [6].



Рисунок 3. Элементы кадровой политики учреждений здравоохранения.  
Figure 3. The elements of the personnel policy of health facilities.

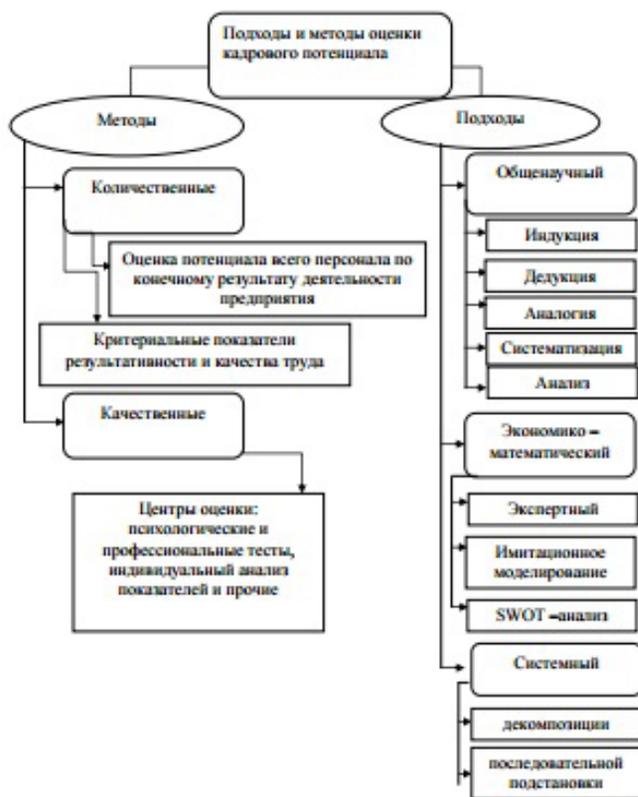
Кроме этого, эффективность системы развития кадрового предприятия учреждений здравоохранения во мно-

гом зависит от эффективной организации деятельности кадровой службы медицинских учреждений.

Оценка кадрового потенциала для учреждений здравоохранения является проблемной, что отрицательно сказывается на результатах их деятельности. Методов оценки разработано достаточно много. При этом ключевой задачей является улучшение результатов их деятельности, включая работу отделов, подразделений, учреждения в целом. Результаты оценки имеют определенные последствия для организации, в том числе сокращение, увольнение, а также расширение штата сотрудников. Кроме того, это влечет за собой изменения в организационной структуре, в системе оплаты труда, организационного климата, степени удовлетворения работников результатами и условиями труда, а также снижения конфликтности. Оценка признана обеспечивать руководство медицинскими учреждениями важнейшими для управления статистическими данными.

Таким образом, процесс оценки должен решать задачи по улучшению текущей деятельности медицинского персонала, а также определения перспектив и направлений развития персонала учреждения здравоохранения, создания благоприятного социально-психологического климата в коллективе. Несмотря на значительное множество методов, они не являются идеальными, имеют определенные достоинства и недостатки, что послужило основанием для их исследования [7].

Общая система методов оценки кадрового потенциала представлена на рис. 4.



**Рисунок 4. Подходы и методы оценки кадрового потенциала медицинской организации.**  
*Figure 4. Approaches and methods of evaluation of personnel potential of the medical organization.*

В этом случае критериальными показателями можно назвать структуру персонала, уровень текучести кадров и квалификации, дисциплину, оценку социально-психологического климата в коллективе и т. д. [8].

Одной из часто используемых методик оценки эффективности управления кадровым потенциалом, согласно Г.Х. Попову, называют комплексным подходом. Суть данного подхода состоит в том, что он позволяет получить комплексную оценку с интегрированными показателями оценки времени работы, учитывая также сложность и результаты труда, личностные качества медицинского работника. Идея получения комплексной оценки требует предварительного получения частных интегрированных показателей оценки труда медицинского работника, включая интегрированные показатели затрат труда, сложности труда, оценки результатов труда отдельного медицинского работника.

Таким образом, на сегодняшний день эффективным решением проблемы развития кадрового потенциала для вновь вводимых и расширяющихся учреждений является:

1. Создание базы соискателей;
2. Разработка и внедрение программы обучения сотрудников, зачисляемых в новое подразделение;
3. Разработка и внедрение программы ротации среднего и младшего медицинского персонала;
4. Разработка дополнительных и альтернативных систем мотивации персонала [9].

Любая методика оценки кадрового потенциала, должна соответствовать определенным требованиям:

1. Применение должно быть универсальным, что целью исследования подразумевает оценку кадрового потенциала организации вне зависимости от её местонахождения, сферы деятельности, организационно-правовой формы, общего количества сотрудников.
2. Исследования должны быть масштабируемы, включая возможность применения указанной методики как для отдельно взятой организации и ее подразделений, так и для целой группы компаний.
3. Должна быть возможность сравнить результаты при проведении сравнительного анализа кадрового потенциала нескольких учреждений, различных подразделений в рамках одного учреждения, а также выявить динамические изменения показателей за определенный период времени.
4. Предполагается множественность интерпретации результатов исследований, включая возможность их моделирования (построение вербальной, графической, статистической и пр. моделей);
5. Обеспечивается объективность и научная обоснованность результатов проведенного исследования.

Концептуальной основой полноценной оценки кадрового потенциала называют системность. Наличие разнородных критериев оценки и их различная значимость в разных ситуациях делает затруднительно интегрированную оценку трудовых ресурсов.

Автор Хендерсон Р. в работе предлагает методику количественной оценки кадрового потенциала работника. Суть методики состоит в получении фактической интегральной оценки кадрового потенциала и определении резерва возможностей его улучшения на основании сравнения фактической и оптимальной оценок. Сбор информации осуществляется путем заполнения таблицы индикации реализованности потенциальных возможностей работника. Подсчет числа положительных оценок позволяет рассчитать коэффициент профессиональной подготовленности специалиста по следующей формуле:

$$K_{np.л.} = \frac{H_1}{\text{Нобщ.}}, \quad (1)$$

где  $H_1$  – общее число положительных оценок;

Нобщ. – общее число оценок, включенных в тест-карту.

Наименьшая величина коэффициента подготовленности составляет 0,5 и ниже, средняя – от 0,5 до 0,7; высокая – 0,7 и выше.

Получение интегральной оценки кадрового потенциала специалиста в целом осуществляется по формуле:

$$Икп = Ипт + Итп + Исп + Иио, \quad (2)$$

где Ипт – интегральная оценка психологического потенциала в баллах;

Итп – интегральная оценка трудового потенциала в баллах;

Исп – интегральная оценка социального потенциала в баллах;

Иио – интегральная оценка инновационного потенциала в баллах.

Следовательно, представленные различные методические подходы к оценке кадрового потенциала предприятия, основу которых формируют различные показатели (количественные и качественные), характеризующие деятельность конкретного работника медицинского учреждения, позволят отделу кадров при достаточной простоте расчетов оценить уровень кадрового потенциала медицинского учреждения и получить прогнозные значения с высокой степенью достоверности [10].

Продвижение по службе каждого сотрудника должно идти в двух направлениях, включающих карьерный рост и повышение квалификационной категории. Для принятия правильных управленческих решений в области кадровой политики в медицинском учреждении ежегодно следует утверждать список работников резерва на руководящие должности. Исходя из перспективных планов развития учре-

ждения, отдел кадров составляет план развития персонала, в котором учитывается необходимость открытия новых отделений, служб, внедрения новых технологий, оснащения современным оборудованием, и подбирает соответствующий коллектив подразделений (рис. 5).



Рисунок 5. Структурная схема «Организация процесса подготовки кадров».

Figure 5. Block diagram of «Organization of the training process».

Информационная политика медицинского учреждения как элемент кадровой политики нацелена на получение качественной информации по потребности подразделений и доведение всех начинаний администрации и управленческих решений до сотрудников.

## Выводы

Реформирование системы здравоохранения должно опираться на грамотное управление человеческими ресурсами, а также систему развития интеллектуального потенциала персонала медицинских организаций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дзугаев К.Г. Государственная кадровая политика в стоматологии. // Инновационные технологии профилактической медицины в вузовской науке начала XXI века. – Москва, 2010. – С.125-127.
2. Шаповалов К.В. Тенденции кадрового развития потенциала организации здравоохранения // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 10. – С.34.
3. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://nrma.ru/Reform/zdr\\_conception\\_2020.shtml](http://nrma.ru/Reform/zdr_conception_2020.shtml). – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.04.2016).
4. Реализация Концепции модернизации системы здравоохранения Санкт-Петербурга в 2007 году. Комитет по здравоохранению, СПб, 2008. – С.115
5. Кравец А.А. Совершенствование технологий управления кадровым потенциалом. Автореферат дис. на соиск. ученой степ канд. экон. наук. Самара. – 2010. – С.14
6. Михайлова Ю.В. Актуальные вопросы кадрового обеспечения организаций системы здравоохранения. Справочник - Москва: ММППК, 2010. – С.125
7. Мироседи С.А., Щедрина А.В. Методы оценки кадрового потенциала предприятия. Волжский политехнический институт (филиал) Волгоградского государственного технического университета. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.volpi.ru>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.04.2016).
8. Тебекин А. В. Управление персоналом: учебник / А.В. Тебекин. – Москва: КноРус, 2009. – 624 с.
9. О развитии кадрового потенциала расширяющихся медицинских учреждений. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.zdrav.ru/articles/practice/detail.php?ID=76427>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.04.2016).
10. Беспалова О.В. Методологический подход к кадровому потенциалу предприятия // Инновационная экономика: перспективы развития и совершенствования. – 2014. – № 1. – С. 69-72.

Получена: 12.07.2016

Received: 12.07.2016

УДК 616.932:579.843.1:001.89

С.В. Титова, И.А. Щипелева, Л.П. Алексеева, Е.И. Марковская

**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ, ВЫПОЛНЯЕМЫХ В РАМКАХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОБЛЕМНОЙ КОМИССИИ «ХОЛЕРА И ПАТОГЕННЫЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА ВИБРИОНЫ» КООРДИНАЦИОННОГО НАУЧНОГО СОВЕТА ПО САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОХРАНЕ ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора  
Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, д.117/40. E-mail: plague@aaanet.ru*

Научная тематика всех противочумных институтов, выполняемая в рамках Проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы» Координационного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации, скорректирована с целью повышения их эффективности, практической значимости, оптимизации сроков выполнения и комплексности исследований. В результате проведенной работы для того, чтобы исключить дублирование тематики, было принято решение о комплексной межинститутской разработке десяти наиболее актуальных, на сегодняшний день, приоритетных направлений исследований по Проблеме «Холера ...».

*Ключевые слова:* холера, научная тематика, противочумные институты.

S.V. Titova, I.A. Shchipeleva, L.P. Alekseeva, E.I. Markovskaya

**PERSPECTIVE DIRECTIONS OF SCIENTIFIC RESEARCH CARRIED OUT WITHIN THE FRAMEWORK OF ACTIVITY OF COMMISSION FOR THE PROBLEM “CHOLERA AND HUMAN PATHOGENIC VIBRIOS” OF THE COORDINATION SCIENTIFIC COUNCIL ON SANITARY/EPIDEMIOLOGICAL PROTECTION OF THE TERRITORY OF THE RUSSIAN FEDERATION**

*Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of the Federal Agency on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision,  
117/40 M. Gorky Street, Rostov-on-Don, 344002, Russia. E-mail: plague@aaanet.ru*

The scientific thematics of all the Anti-Plague institutes, fulfilled within the framework of activity of Commission for the problem “Cholera and human pathogenic vibrios” of the Coordination Scientific Council on sanitary-epidemiological protection of the territory of the Russian Federation, has been adjusted with the aim to enhance effectiveness and practical significance as well as to optimize the time frames and comprehensiveness of research works. In the result, to exclude topic duplication, a decision has been taken about integrated interinstitute development of the most currently actual priority directions of investigations on the problem “Cholera and human pathogenic vibrios”.

*Key words:* cholera, scientific thematics, Anti-Plague institutes.

По Решению Проблемной комиссии 48.04. «Холера и патогенные для человека вибрионы» Координационного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации (2015 г.), вся научная тематика по холере была пересмотрена.

Переходящие темы всех противочумных институтов, посвященные Проблеме «Холера и патогенные для человека вибрионы», были скорректированы с целью повышения их эффективности, практической значимости, оптимизации сроков выполнения и комплексности исследований. Сроки выполнения части научно-исследовательских работ (НИР) были сокращены. Кроме 8 НИР, в соответствии с планом завершаемых в 2015 г., досрочно была завершена разработка еще пять тем. В результате проведенной работы для того, чтобы исключить дублирование тематики, было принято решение о комплексной межинститутской разработке десяти наиболее актуальных на сегодняшний день, приоритетных направлений исследований по Проблеме «Холера ...».

Задача совершенствования эпидемиологического надзора за холерой на территории Российской Федерации решается в рамках 3 НИР совместно тремя институтами: ФКУЗ Ростовским-на-Дону противочумным институтом Роспотребнадзора, ФКУЗ Иркутским НИПЧИ Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора и ФКУЗ Российским НИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора. В ходе выполнения данного направления исследований будет дано научное обоснование районирования административных территорий РФ по типам эпидемических проявлений холеры с определением соответствующей тактики надзора [1]. Будут совершенствованы методы организации и проведения противочумных мероприятий. Запланирована переработка действующих санитарных правил (СП) по эпидемиологическому надзору за холерой на территории РФ, в т.ч. будут определены санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия в случае выделения от людей и из объектов окружающей среды нетоксигенных, но содержащих токсинрегулируемые пили (ctxAB- tcrA+) штаммов [2]. Для оценки состояния и тенденций заболеваемости холерой, характеристики причинно-следственных связей активизации эпидемического процесса при холере на различных территориальных уровнях, а также составления ежегодных прогнозов по эпидемиологической ситуации по холере на глобальном уровне и в России – будет продолжено создание информационного фонда по холере за счет формирования проблемно-ориентированных баз данных и пополнения баз данных ГИС «Холера Эль-Тор. Мир» (глубина ретроспективы – с 1961 г.), «Холера Эль-Тор. СНГ. Россия» (с 1970 г.), «Холера, обусловленная ctx-холерными вибрионами. Россия» (с 1999 г.), «Холерные вибрионы. Россия» (с 1990 г.) «Холера 1989-2014» и «Холера. Штаммы - VNTR».

Совместно с Управлением Роспотребнадзора по Ростовской области в ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора продолжается работа по научному обоснованию внедрения положений Международной конвенции о контроле и управлении судовыми балластными водами и осадками на

территории РФ с целью предотвращения заноса возбудителя холеры и других патогенных для человека вибрионов [3]. Будут представлены предложения к эпиднадзору за холерой в части, касающейся мониторинга воды поверхностных водоемов в акватории международных портов, и дополнения к СП «Профилактика холеры». Осуществляется эпидемиологическая оценка способов деконтаминации водяного балласта, оценена возможность применения химических препаратов, их влияние на экосистему и эксплуатационные свойства балластных танков.

Изучению экологии возбудителя холеры посвящено две научных темы ФКУЗ Ростовского-на-Дону противочумного института Роспотребнадзора, выполняемые совместно с ФБУН Ростов НИИМП Роспотребнадзора, Управлением Роспотребнадзора по Ростовской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области». В ходе выполнения данных НИР предполагается определение возможного происхождения токсигенных культур, выяснение родственных связей между атоксигенными культурами, а также оценка роли природных популяций холерных вибрионов, циркулирующих в России, как резервуаров разных аллелей генов факторов патогенности и персистенции. Получены сведения о характере взаимодействия и возможном конкурентном воздействии представителей аутохтонной вибриофлоры в отношении завозных токсигенных холерных вибрионов. Разработан способ оценки внутривидовой конкурентной активности вибрионов, как в планктонной форме, так и в составе биопленки с помощью INDEL-маркеров [4,5]. Осуществляется работа по определению роли биопленки *Vibrio cholerae* в повышенной инфекциозности, в обеспечении персистенции холерных вибрионов во внешней среде, в противостоянии воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, дезинфектантов и антибиотиков [6,7]. Разработаны методы получения биопленок, отвечающие требованиям биологической безопасности при работе с возбудителями II группы патогенности [8]. В процессе исследования будет проведен сравнительный биоинформационный анализ факторов персистенции штаммов холерных вибрионов, различающихся по способности к выживанию в объектах окружающей среды; будет оценен вибриопейзаж и создан паспорт поверхностных водоемов г. Ростова-на-Дону. По результатам выполнения данных НИР будут проведены мероприятия по улучшению санитарно-гигиенического состояния поверхностных водоёмов г. Ростова-на-Дону для обеспечения биологической безопасности при проведении массовых мероприятий с международным участием в 2018 г.

Вопросы совершенствования мониторинга холерных вибрионов, выделенных от людей и из объектов окружающей среды, решаются совместно ФКУЗ Ростовским-на-Дону противочумным институтом Роспотребнадзора, ФКУЗ Иркутским НИПЧИ Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора, ФКУЗ Ставропольским НИПЧИ Роспотребнадзора и ФКУЗ Российским НИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора в рамках одной общей НИР. Продолжается сравнительное изучение свойств штаммов холерных вибрионов, выделенных

из объектов окружающей среды, на разных территориях России. Осуществляется изучение стабильности отдельных генетических локусов разных групп штаммов *V. Cholerae* в неблагоприятных условиях окружающей среды. Система мониторинга будет дополнена молекулярно-генетическим анализом основных генов патогенности, кодирующих биосинтез энтеротоксина *V. Cholerae* Эль Тор или классического типов с помощью разработанных ПЦР-тест систем. Предполагается разработка схемы молекулярного типирования галофильных вибрионов, изолируемых от больных и из объектов окружающей среды.

Осуществляется сравнительный анализ результатов и оптимизация алгоритма молекулярного типирования штаммов холерных вибрионов. Будет дана оценка эффективности подходов к молекулярному типированию в рамках оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа для выяснения путей заноса и распространения холеры на территории, а также при изучении эволюционной истории патогена. Разработан новый комплексный метод VNTR-, INDEL- типирования штаммов [9].

Запланированы сравнительные (мультицентровые) испытания эффективности и диагностической ценности MALDI-ToF масс-спектрометрической идентификации микроорганизмов в системе микробиологического мониторинга вибриофлоры объектов окружающей среды в сопоставлении с классической бактериологической идентификацией и молекулярно-генетическим определением таксономической принадлежности изолируемых культур. MALDI-ToF масс-спектрометрический анализ включен в схему бактериологического исследования на холеру.

На территориях, относящихся к разным типам по эпидемическим проявлениям холеры, в стационарных точках отбора проб осуществляется ретроспективный и оперативный анализ показателей высеваемости микроорганизмов рода *Vibrio* [10]. На основании данных ретроспективного анализа планируется разработка и внедрение алгоритма мониторинговых исследований вибриофлоры с учетом внутрисубъектовой дифференциации по степени риска сохранения и накопления в водных объектах микроорганизмов рода *Vibrio*. Будет дана оценка полноты охвата диагностическими исследованиями на холеру контингентов риска, определенных нормативными документами.

В комплексном анализе механизмов изменения вирулентных, иммуногенных и адаптивных свойств природных штаммов возбудителя холеры в современный период его эволюции принимают участие все противочумные институты. Всего в данном направлении выполняется три НИР. В ходе выполнения тем будут разработаны молекулярно-генетические критерии оценки эпидемического и патогенетического потенциала возбудителей и вероятности их сохранения в объектах окружающей среды. Будет осуществлен анализ генетического разнообразия интегративных конъюгативных элементов штаммов *V.cholerae*, изолированных на территории РФ, оценка их роли в формировании комбинаций генов, расширяющих адаптационный потенциал микроорганизма. Будет создана электронная

база данных нуклеотидных последовательностей ICE. Запланировано изучение молекулярных механизмов персистенции и закономерности адаптации типичных, генетически измененных и авирулентных штаммов *V. cholerae*(в т.ч. в составе биоопленки и при переходе в некультивируемое состояние). Предполагается изучение состава, генетической структуры и особенностей функционирования микробного сообщества (метагенома) в водных объектах и организме экспериментальных животных, выявление направлений взаимодействия возбудителя холеры с другими представителями микробиоценоза, оценка потенциала для трансформации биологических свойств *V. cholerae*, в т.ч. патогенного потенциала, в определенных экологических нишах. Будут выработаны предложения по дополнению систем генодиагностики вирулентности у *V.cholerae* O1 серогруппы с учетом РНКомных данных.

Предполагается конструирование донорных штаммов, способных к переносу профага СТХф классического типа в типичные штаммы *V.cholerae* биовара Эль Тор для последующего получения геновариантов, содержащих профаг СТХф классического типа. Будут изучены структуры ключевых генов патогенности у полученных геновариантов на основе секвенирования.

Осуществляется полногеномное секвенирование токсигенных и нетоксигенных, но содержащих токсинрегулируемые пили (*ctxAB- tcrA+*) штаммов *V. cholerae*. Планируется разработка и государственная регистрация пакета программ для анализа полногеномных сиквенсов вибрионов.

В ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора для анализа полногеномных сиквенсов разработана программа SeqAnalyzer, позволяющая проводить быстрый анализ результатов полногеномного секвенирования штаммов *V. cholerae*, что позволяет определять вид, серогруппу, биовар анализируемого штамма, а также ряд мобильных генетических элементов и островков. Важной особенностью является возможность определения кратности варибельных tandemных повторов, что имеет существенное значение для эпидемиологического анализа. Программа и методические рекомендации по ее использованию находятся на официальном интернет-сайте института [11].

В направлении Создания новых эффективных штаммов-продуцентов антигенов для их использования при изготовлении холерных иммунодиагностических и иммунопрофилактических препаратов специалистами ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора будет дана расширенная молекулярная характеристика и пройдет паспортизация имеющихся на сегодняшний день плазмид, включая секвенирование клонированных в их составе генов и биоинформационный анализ их продуктов. Будут сконструированы новые плазмиды, более эффективно экспрессирующие гены холерного токсина, гемолизина и нейраминидазы *V.cholerae* под контролем мощных промоторов, входящих в состав векторов нового поколения. Предполагается создание штаммов *Escherichiacoli* – суперпродуцентов белков *V.cholerae*, необходимых для фундаментальных исследований и получения основ диагностических и вакцинных пре-

паратов. Специалистами ФКУЗ Российский НИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора на основе нетоксигенного варианта штамма геноварианта P18899-Д впервые получен штамм P18899-Д(рIEM3), активно продуцирующий иммунную В-субъединицу холерного токсина. Этот штамм может быть использован в качестве продуцента В-субъединицы холерного токсина для изготовления иммунодиагностических препаратов, а также холерных химических вакцин [12].

В ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора совместно с ФКУЗ Российский НИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора осуществляются исследования по созданию новых эффективных фаговых препаратов для диагностики патогенных вибрионов. Осуществлен поиск вирулентных рас диагностических холерных фагов, активных в отношении фагоустойчивых штаммов холерных вибрионов биовара Эль Тор. Получен диагностический холерный фаг для идентификации холерных вибрионов Эль Тор [13].

Изучению механизмов формирования у возбудителя холеры устойчивости к антимикробным соединениям и поиску высокоспецифичных ингибиторов факторов резистентности посвящено исследование ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, в рамках которого с использованием ГИС-технологий будет создана пространственно-ориентированная база данных резистентности штаммов холерных вибрионов, выделенных на различных территориях РФ от людей и из водных источников. Для преодоления антибиотикорезистентности штаммов *V. Cholera* будут отобраны эффективные комбинации антибактериальных препаратов, а также комбинации антибиотиков с различными биологически активными веществами.

В направлении оптимизации специфической профилактики холеры совместно ФКУЗ Ростовским-на-Дону противочумным институтом Роспотребнадзора и ФКУЗ Российским НИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора предполагается изучение при экспериментальной холере возможности повышения иммуногенных и протективных свойств таблетированной холерной бива-

лентной химической вакцины с помощью разных по происхождению иммуномодуляторов.

С целью оптимизации лабораторной диагностики холеры и других патогенных вибрионов на основе новых диагностических технологий специалистами ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора разработана и готовится к государственной регистрации тест-система видо- и серовароспецифических моноклональных антител пероксидазных конъюгатов, предназначенная для идентификации и дифференциации холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп в прямых вариантах ИФА [14].

Получен и охарактеризован препарат термостабильного гемолизина *V. parahemolyticus*. Оценена диагностическая значимость полученных сывороток к термостабильному прямому гемолизину с целью их последующей государственной регистрации [15].

Специалистами ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора и ФКУЗ Иркутский НИПЧИ Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора разрабатываются ПЦР-тест-системы для детекции галофильных вибрионов в исследуемом материале.

Специалистами ФКУЗ Ставропольский НИПЧИ Роспотребнадзора разрабатываются ПЦР-тест системы обеспечивающие возможность детекции, идентификации и генотипирования *V.cholerae* Эль Тор типичных токсигенных и генетически измененных вариантов. Для мониторинга возбудителя холеры в объектах окружающей среды планируется использование магнитоносительных технологий.

Вся тематика, выполняемая противочумными институтами в рамках Проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы», соответствует направлениям Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016-2020 гг. «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями», утвержденной Приказом Роспотребнадзора № 5 от 13.01.2016 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Онищенко Г.Г., Москвитина Э.А., Кругликов В.Д. Эпидемиологический надзор за холерой в России в период седьмой пандемии: от общей тактики до дифференцированного объема мероприятий с учетом районирования страны по типам эпидемических проявлений холеры (Сообщение 1) // Здоровье населения и среда обитания. - 2015. - № 9. - С. 43-47.
2. Онищенко Г.Г., Москвитина Э.А., Кругликов В.Д. и др. Совершенствование эпидемиологического надзора за холерой в России в период седьмой пандемии (Сообщение 2) // Здоровье населения и среда обитания. - 2015. - № 10. - С. 47-51.
3. Водяницкая С.Ю., Лях О.В., Кругликов В.Д. и др. О мероприятиях по внедрению конвенции о контроле судовых балластных вод и осадков и управлении ими (2004г.) в Российской Федерации // Матер. VII Ежегод. Всерос. Конгресса по инф. бол-ням с международ. участ. - М., 2015. // Инф. болезни. - 2015. - Т.13, Приложение 1. - С.77-78.
4. Водопьянов С.О., Водопьянов А.С., Олейников И.П. и др. Анализ внутривидовой конкуренции штаммов *Vibrio cholerae* с помощью INDEL-маркеров // Здоровье населения и среда обитания. - 2016. - № 4. - С. 35-28.
5. Водопьянов С.О., Титова С.В., Водопьянов А.С. и др. Анализ внутривидовой конкуренции *Vibrio cholerae* в биопленках // Известия ВУЗ Сев.- Кав. Региона.- Естественные науки.- 2016.- № 1. - С. 49 - 53.
6. Селянская Н.А., Титова С.В., Веркина Л.М. и др. Антибиотикорезистентность биопленок холерных вибрионов // Общие угрозы – совместные действия. Ответ гос-в БРИКС на вызовы опас. инф. болезней: Матер.международ. конф.- М., 2015.- С.338 - 340.
7. Титова С.В., Веркина Л.М., Кирилова О.Д. и др. Действие перекиси водорода и хлорамина Б на биопленки холерных вибрионов // Дезинфекционное дело.-2015.-№3.-С.6-13.
8. Титова С.В., Кушнарёва Е.В. Использование нового метода изучения динамики образования биопленок холерными вибрионами в условиях, приближенных к естественным // Известия ВУЗ Сев.-Кав. Региона.- Естественные науки.- 2014.- № 5.- С. 73-77.

9. Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Писанов Р.В. и др. Алгоритм анализа результатов полногеномного секвенирования на примере штаммов возбудителя холеры, выделенных на территории Российской Федерации // Молекулярная диагностика. 2014. Том 1. С.461-462.
10. Балахонов С.В., Миронова Л.В., Хунхеева Ж.Ю. и др. Актуальные вопросы совершенствования мониторинга вибриофлоры поверхностных водоемов в системе эпидемиологического надзора за холерой в Сибири и на Дальнем Востоке // Холера и патогенные для человека вибрионы: Матер.пробл. комиссии.- Ростов-на-Дону, 2015.- Вып.28.-С.37-44.
11. Титова С.В., Москвитина Э.А., Монахова Е.В. и др. Современные подходы к мониторингу холеры // Холера и патогенные для человека вибрионы: Матер.пробл. комиссии.- Ростов-на-Дону, 2015.- Вып.28.-С.10-16.
12. Щелканова Е.Ю., Кульшань Т.А., Заднова С.П. и др. Конструирование штамма-продуцента В-субъединицы холерного токсина на модели атоксигенного варианта *Vibrio cholerae*// Холера и патогенные для человека вибрионы: Матер.пробл. комиссии.- Ростов-на-Дону, 2015.- Вып.28.-С.144-146.
13. Гаевская Н.Е., Кудрякова Т.А., Македонова Л.Д. и др. Идентификация и дифференциация бактериофагов патогенных для человека вибрионов // Клин.лаб. диагностика.-2015.- №4.-С.62-64.
14. Алексеева Л.П., Козлова Г.А., Маркина О.В. и др. Использование моноклональных пероксидазных конъюгатов для идентификации холерных вибрионов серогрупп О1, О139 в реакции дот-иммуноанализа // Клиническая лабораторная диагностика . - 2013. - № 3. -С. 26-29.
15. Даликова Р.Р., Чемисова О.С., Писанов Р.В. и др. Получение иммунных сывороток к термостабильному прямому гемолизину *Vibrioparaahaemolyticus* // Матер. VII Ежегод. Всерос. Конгресса по инф. бол-ням с международ. участ.- М., 2015. // Инф. болезни.-2015.- Т.13, Прилож.1.- С.103.

Получена: 05.08.2016

Received: 05.08.2016

М.А. Шишов, Т.А. Полинская

## О ВНУТРЕННЕМ КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С АТРЕЗИЕЙ ТОНКОЙ КИШКИ

*Ростовский государственный медицинский университет*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: rostmedpravo@rambler.ru*

**Цель:** установление критериев оценки, используемых в рамках внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности у новорожденных с атрезией тонкой кишки. **Материалы и методы:** для реализации поставленной цели изучались нормативно-правовые акты, регулирующие соответствующие аспекты сферы здравоохранения. **Результаты:** сформированы перечни критериев оценки. **Заключение:** использование данных критериев направленно на оптимизацию организационных моделей деятельности детского хирурга и может стать одним из составляющих мероприятий, направленных на снижение младенческой смертности в Ростовской области.

*Ключевые слова:* качество, безопасность, медицинская помощь, атрезия тонкой кишки.

M.A. Shishov, T.A. Polynskaya

## ON INTERNAL QUALITY AND SAFETY CONTROL OF MEDICAL ACTIVITY IN NEWBORNS WITH INTESTINAL ATRESIA

*Rostov State Medical University*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don 344022, Russia. E-mail: rostmedpravo@rambler.ru*

**Objective:** establishment of evaluation criteria used in the framework of internal quality control in newborns with intestinal atresia. **Materials and methods:** for the realization of the goal studied regulations governing the relevant aspects of health care. **Results:** the study was formed lists criteria for evaluation. **Conclusions:** the use of these criteria aimed at optimizing organizational models activity pediatric surgery, allowing you to eventually may become one of the components of actions aimed at reducing infant mortality in Rostov Region.

*Key words:* congenital malformations, intestinal obstruction, infant mortality.

## Введение

В соответствии со «Стратегией национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года» [1], одним из основных направлений решения задачи здоровья нации в среднесрочной и долгосрочной перспективе является развитие системы управления качеством и доступностью медицинской помощи. Бесспорно, что качество оказания медицинской помощи детям является одним из факторов, влияющих на демографические показатели населения, в связи с чем вопросы организации хирургической помощи новорожденным приобретают важнейшее значение [2]. В тоже время анализ причин возникновения трудностей реализации, охраны и защиты права каждого на медицинскую помощь показал, что существенную роль играют юридические проблемы, связанные с несовершенством нормативного регулирования (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».<sup>1</sup> В частности, одним из «нововведенных» требований к организации медицинской помощи является обязанность медицинских организаций осуществлять внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности (далее внутренний контроль), установленная Федеральным законом №323-ФЗ.<sup>2</sup> Вместе с тем, официальных методик осуществления внутреннего контроля не существует. До настоящего времени не проводились комплексные исследования, направленные на изучение медико-правовых вопросов организации внутреннего контроля применительно к медицинской помощи новорожденным с врожденной кишечной непроходимостью, обусловленной атрезией тонкой кишки.

С учетом вышеизложенного целью данной статьи является определение критериев оценки: 1) своевременности оказания медицинской помощи; 2) правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи; 3) степени достижения запланированного результата — используемых в рамках внутреннего контроля у новорожденных с атрезией тонкой кишки.

## Материалы и методы

Для реализации поставленной цели изучались нормативно-правовые акты, регулирующие соответствующие аспекты сферы здравоохранения.

## Результаты

В силу положений п. 21 ст. 2 Федерального закона № 323-ФЗ качество медицинской помощи — это совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при ока-

зании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата. Следовательно, система внутреннего контроля должна предусматривать критерии оценки всех вышеперечисленных характеристик качества и безопасности медицинской деятельности. Дополнительно в силу положений п.3 ч.1, п.4 ч.2 ст.87 Федерального закона №323-ФЗ одной из составляющих внутреннего контроля должна быть оценка деятельности медицинских работников.

В качестве критерия «своевременности» целесообразно рассматривать период времени между обращением пациента за медицинской помощью и выполнением медицинского вмешательства (а также организационно-распорядительного действия по отношению к пациенту, например, госпитализации или перевода в детский хирургический стационар), которое, с одной стороны, показано пациенту, а с другой стороны, его невыполнение представляет угрозу для его жизни. В частности, «Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» установлено: в случае подтверждения врожденного порока развития у плода, требующего хирургической помощи, консилиумом врачей в составе врача-акушера-гинеколога, врача ультразвуковой диагностики, врача-генетика, детского хирурга, врача-кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга определяется прогноз для развития плода и жизни новорожденного (п.19 Порядка); атрезия кишечника (кроме дуоденальной атрезии) относится к изолированным врожденным порокам развития, при котором необходима экстренная транспортировка новорожденного в специализированный детский стационар, оказывающий медицинскую помощь по профилю «детская хирургия», для проведения хирургического вмешательства по стабилизации состояния (п.25.1 Порядка). Дополнительно согласно «Порядку оказания медицинской помощи по профилю «неонатология»<sup>3</sup> при подозрении и (или) выявлении у новорожденного острой хирургической патологии он неотложно переводится в детское хирургическое отделение медицинской организации (п.23 Порядка); оказание медицинской помощи новорожденным любого гестационного возраста с тяжелыми нарушениями функции жизненно важных органов, декомпенсированными метаболическими и эндокринными нарушениями, хирургической патологией (до момента перевода в детское хирургическое отделение) осуществляется в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и перевода в детское хирургическое отделение после стабилизации состояния (п. 9, п. 10 Приложения № 4 к Порядку). При этом выполнение оперативного вмешательства возможно только после коррекции нарушений водно-электролитного баланса и сопутствующих пороков развития, препятствующих проведению общей анестезии. Таким образом, критерии своевременности медицинской помощи новорожденным с данной патологией схематично можно представить в виде следующего перечня:

- оказание медицинской помощи пациенту в экстренной форме;

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.garant.ru/70352632/#ixzz4QCSXaIKl>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.03.2016).

<sup>2</sup> Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/). – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.03.2016).

<sup>3</sup> Приказ Минздравсоцразвития России от 28.03.2006 №207 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с врожденными отступствием, атрезией и стенозом тонкого кишечника, с врожденными отсутствием, атрезией и стенозом толстого кишечника» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.evrika.ru/federal-standards/612>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.03.2016).

- установление клинического диагноза (врожденная непроходимость кишечника) в учреждении родовспоможения или пренатально, или не позднее 24 часов с момента родов;
- перевод новорожденного в отделение реанимации и интенсивной терапии внутри учреждения родовспоможения с целью коррекции водно-электролитных нарушений и осуществления парентерального питания в рамках инфузионной терапии не позднее 24 часов с момента рождения;
- перевода пациента в другую медицинскую организацию, имеющую оборудование в соответствии со стандартом оснащения и кадровое обеспечение в соответствии с рекомендуемыми штатными нормативами;
- проведение первичного осмотра новорожденного безотлагательно при поступлении в детский хирургический стационар;
- проведение первичного осмотра детским-хирургом не позднее 3 часов с момента поступления пациента в отделение детской хирургии;
- установление клинического диагноза в течение 72 часов с момента поступления пациента в отделение детской хирургии.

### Обсуждение

Для оценки «правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации» необходимо установить перечень выполненных (невыполненных) лечебно-диагностических медицинских вмешательств, с учётом соответствующих показаний (противопоказаний), имеющегося у пациента диагноза и наличия (отсутствия) ухудшения состояния здоровья в динамике. Согласно положениям п.б ст.2 Федерального закона №323-ФЗ, профилактика — это комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннее выявление, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания. При этом в результате проведения данного исследования в доступной научно-медицинской литературе не было установлено каких-либо мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и (или) распространения атрезий тонкой кишки. Кроме того, в данном случае, применительно к деятельности детского хирурга, сам факт наличия у новорожденного врожденного порока развития в виде атрезии тонкой кишки исключает оценку большей части составляющих приведенного понятия «профилактика» в рамках внутреннего контроля. Однако наличие врожденного порока развития предусматривает необходимость оценки мероприятий, направленных на предупреждение возникновения осложнений основного заболевания, например, таких как развитие пневмонии.

В соответствии с официальной позицией Минздрава РФ, выраженной в «Отраслевой программе «Управление качеством в здравоохранении» на 2003-2007 гг.»<sup>4</sup>, формализованным представлением оптимальной ситуации являются стандарты, которые рассматриваются как базовые (эталонные) показатели качества в системе здравоохранения. Как следствие, первым критерием «правильности лечения» мо-

жет быть оценка соблюдения требований соответствующего стандарта. В частности, «Стандартом медицинской помощи больным с врожденными отсутствием, атрезией и стенозом тонкого кишечника, с врожденными отсутствием, атрезией и стенозом толстого кишечника» [3] предусмотрено обязательное выполнение: обзорного снимка органов брюшной полости. Помимо стандартов, в силу положений п.4 ст.10 Федерального закона №323-ФЗ, качество медицинской помощи обеспечивается соблюдением порядков оказания медицинской помощи. Дополнительно с учётом положений ч. 2 ст. 76 Федерального закона №323-ФЗ необходимо учитывать и утвержденные Минздравом России клинические рекомендации (протоколы лечения). Таким образом, критерии оценки правильности выбора методов диагностики лечения и реабилитации новорожденным с атрезией тонкой кишки можно представить в виде следующего перечня:

- выполнение в отношении пациента диагностических мероприятий, направленных на установление диагноза атрезия тонкой кишки в период не позднее течения 24 часов с момента рождения, а именно сбор и анализ данных анамнеза и осмотра новорожденного, проведения лабораторных и инструментальных исследований, в том числе обзорной рентгенографии органов брюшной полости в переднезадней и боковой проекциях при вертикальном положении ребенка (а также дополнительного рентгенографического исследования при необходимости с контрастным веществом);

- включение в план обследования и план лечения перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, которые входят в стандарты медицинской помощи, имеющих частоту применения 1,0, и клинические рекомендации (протоколы лечения), с учетом положений инструкции по применению лекарственных препаратов, возраста пациента, пола пациента, тяжести заболевания, наличия осложнений основного заболевания (состояния) и сопутствующих заболеваний;

- выполнение оперативного вмешательства на фоне компенсации метаболических нарушений, устраняющего наличие атрезии, при отсутствии в послеоперационном периоде осложнений, связанных с выполненным оперативным вмешательством, или являющихся осложнениями основного заболевания;

- своевременное выполнение второго этапа хирургического вмешательства при наличии соответствующих показаний;

- проведение коррекции плана обследования и плана лечения с учетом клинического диагноза, состояния пациента, особенностей течения заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, осложнений заболевания и результатов проводимого лечения.

Применительно к стационарным условиям оказания медицинской помощи целесообразно выделить следующие критерии, характеризующие «степень достижения запланированного результата»: отсутствие прогнозируемых осложнений, связанных с проводимой терапией; отсутствие осложнений, связанных с дефектами обследования, лечения, выбора метода хирургического вмешательства или ошибок в процессе его выполнения. Как следствие, оценка степени достижения запланированного результата должна учитывать минимум два фактора: 1) какой из потенциально доступных в данном конкретном случае благоприятных ис-

<sup>4</sup> Решение коллегии Минздрава РФ «Об итогах работы органов и учреждений здравоохранения в 2002 году и мерах по повышению качества медицинской помощи населению» (протокол от 18-21.03.2003 №5) (вместе с «Отраслевой программой «Управление качеством в здравоохранении» на 2003-2007 годы») обращения: 14.03.2016).

ходов оказания медицинской помощи достигнут; 2) каким «путём» он был достигнут. При оценке степени достижения запланированного результата в данном случае необходимо учитывать наличие (отсутствие) у пациента множественных пороков развития. В случае, если атрезия тонкой кишки является изолированным врожденным пороком развития, то планируемым результатом медицинской помощи в случае выполнения оперативного вмешательства в один этап следует считать полное выздоровление с устранением врожденной кишечной непроходимости, обусловленной атрезией участка тонкой кишки. С учётом вышеизложенного критерии степени достижения запланированного результата у пациентов с данной патологией могут быть представлены в виде следующего перечня:

- полное выздоровление с устранением непроходимости вследствие атрезии тонкой кишки;
- отсутствие осложнений, связанных с дефектами обследования, лечения, выбора метода хирургического вмешательства или ошибок в процессе его выполнения;
- отсутствие осложнений, развитие которых было заранее прогнозируемо, но проводимое лечение не было направлено на предотвращение данных осложнений, например, в виде пневмонии.

В современной научно-медицинской литературе неоднократно высказывались мнения об отсутствии единых методологических подходов к оценке деятельности медицинских работников, в связи с тем, что критерии трудно формализуемы, а в ряде случаев результаты их деятельности проявляются после выписки из детского хирургического стационара. Как следствие система оценки должна отвечать следующим принципам: быть простой в подсчетах, не требовать привлечения экспертов и дополнительного финансирования, учитывать обязательные статистические формы медицинской организации, предусматривать возможность оценки отдаленных последствий оказания медицинской помощи; быть ориентирована на врача-специалиста – работники должны понимать её практическую пользу применительно к их роду деятельности. С учётом вышеизложенного для персонафицированной оценки деятельности детского хирурга необходимо осуществлять «мониторинг» следующие показатели:

- количество пациентов, с высокой врожденной кишечной непроходимостью, у которых детский хирург являлся лечащим врачом (в абсолютных числах);
- количество оперативных вмешательств, проведенных у пациентов, с высокой врожденной кишечной непроходимостью (в абсолютных числах);
- частота повторных оперативных вмешательств, проведенных в связи с развитием осложнений после проведенных операций (в %);
- частота развития осложнений после проведенных операций, манипуляций и иных вмешательств (в %);
- средний койко-день (в сутках); послеоперационная летальность (%);
- количество расхождений клинических и патологоанатомических диагнозов;
- количество обоснованных жалоб граждан на действия данного врача хирурга по результатам работы врачебной комиссии.

Кроме того, применительно к деятельности детского хирурга представляется верным сформулированное А.Л. Линдебратеном утверждение о том, что оценка достигнутого результата может явиться одним из критериев качества медицинской помощи<sup>5</sup>. С учётом вышеизложенного для персонафицированной оценки деятельности детского хирурга возможно дополнительно рассчитывать следующие коэффициенты, разработанные авторами настоящей статьи.

Коэффициент результативности оперативного вмешательства (Крез), рассчитываемый как отношение количества оперативных вмешательств, в ходе выполнения которых устранена врожденная кишечная непроходимость у конкретного пациента, к общему количеству оперативных вмешательств (выполненных как с целью устранения врожденной кишечной непроходимости, так и коррекции послеоперационных осложнений), по формуле  $K_{рез} = N1 / N_{общ}$ , где:  $N1$  — количество одноэтапных оперативных вмешательств, в ходе выполнения которых устранена врожденная кишечная непроходимость у конкретного пациента;  $N_{общ}$  — общее количество оперативных вмешательств, выполненных у пациента с целью устранения врожденной кишечной непроходимости, а так же коррекции послеоперационных осложнений. Если выбранный способ оперативного вмешательства состоит из 2 этапов, то при вычислении данного коэффициента из значений числителя и знаменателя вычитается единица. В данном случае формула будет выглядеть следующим образом:  $K_{рез} = (N1-1) / (N_{общ} - 1)$ . Эталонное значение коэффициента результативности оперативного вмешательства должно равняться единице. Чем меньше  $K_{рез}$ , тем ниже эффективность работы детского хирурга. Определение коэффициента результативности оперативного вмешательства позволяет: оценить специальную результативность определенного вида оперативных вмешательств, а также результативность оперативных вмешательств в конкретном отделении, или у отдельного хирурга, в том числе в динамике (за квартал, полугодие, год).

Коэффициент устойчивости результата оперативного вмешательства (Кууст), рассчитываемый как отношение длительности следующих периодов: от момента выполнения оперативного вмешательства, в ходе которого устранена врожденная кишечная непроходимость у конкретного пациента, до выписки из стационара ( $T1$ ); от выписки из стационара до момента повторной госпитализации в связи с отдаленными осложнениями оперативного вмешательства ( $T2$ ), по формуле  $K_{уст} = T1/T2$ . Если в отношении пациента выполнялось два и более оперативных вмешательств с целью устранения врожденной кишечной непроходимости, а также коррекции послеоперационных осложнений, то учитывается количество дней от выполнения последнего оперативного вмешательства до выписки из стационара. Чем меньше  $K_{уст}$ , тем выше эффективность работы детского хирурга.

Формируя перечень обязательных требований к безопасности медицинской деятельности соответствующий специфике деятельности медицинской организации, необходимо учитывать, что официальное определение для данного понятия действующее законодательство не содержит. В тоже время в контексте внутреннего контроля можно предложить следующее определение для термина «безопасность

<sup>5</sup> Указ Президента РФ от 12.05.2009 №537 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rg.ru/2015/12/31/nac-bezopasnost-site-dok.html>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.03.2016). 10 Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/). – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.03.2016).

медицинской деятельности» - характеристика медицинской деятельности, отражающая отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека, при которой медицинской деятельности осуществляется:

- медицинскими работниками, соответствующими требованиям квалификационных характеристик должностей работников в сфере здравоохранения;

- с использованием зарегистрированных лекарственных средств и/или медицинских изделий по назначению, в соответствии с условиями, предусмотренными производителем (изготовителем);

- с соблюдением государственных санитарно-эпидемиологических правил и гигиенических нормативов;

- при недопущении случайного нанесения вреда больному при выполнении терапевтических и хирургических вмешательств, в соответствии с рубрикой Y60-Y69 Международной классификации болезней МКБ-10.

Соответственно критериями оценки безопасности медицинской деятельности, применительно к новорожденным с атрезией тонкой кишки являются: 1) соответствие медицинских работников требованиям квалификационных характеристик должностей работников в сфере здравоохранения; 2) соответствие примененных медицинских изделий, требованиям ст.38, 90 Федерального закона №323-ФЗ, технической и (или) эксплуатационной документации; 3) соответствие примененных лекарственных препаратов требованиям ст.58, ст.59, ст.64 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», инструкции по применению лекарственного препарата; 4) наличие ответственных за сбор, обработку и представление информации о выявляемых нежелательных

реакциях и побочных действиях лекарственных препаратов и медицинских изделий, не предусмотренных производителем (изготовителем); 5) отсутствие случайного нанесения вреда больному при выполнении терапевтических и хирургических вмешательств, в соответствии с рубрикой Y60-Y69 МКБ-10; 6) отсутствие у пациента внутрибольничной инфекции.

### Заключение

Качественная медицинская помощь - ключевая категория, выполняющая роль одного из индикаторов соблюдения прав человека в сфере здравоохранения. При этом качество медицинской помощи является весьма сложной для понимания категорией, что детерминировано, с одной стороны, широким лексическим значением слова «качество», с другой - трудностью установления четких, формально определенных критериев отграничения качественной медицинской помощи от некачественной. Как следствие формализация непосредственных критериев оценки, используемых в рамках внутреннего контроля на уровне медицинской организации применительно к конкретной патологии - затруднительна. В результате проведенного исследования установлены критерии оценки составляющих внутреннего контроля на уровне медицинской организации применительно к новорожденным с атрезией тонкой кишки. Использование данных критериев позволяет оптимизировать организационные модели деятельности детского хирурга и стать одним из составляющих мероприятий, направленных на снижение младенческой смертности в Ростовской области.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Быковская Т.Ю. Шишов М.А. Актуальные вопросы организации медицинской помощи новорожденным при хирургических заболеваниях // Медицинский вестник Юга России. - 2015. - № 1. - С. 40 - 43.
2. Линденбратен А.Л. Один из подходов к статистической оценке качества медицинской помощи // Управление качеством в здравоохранении. - 2014. - № 3. - С.35-37.
3. Тимофеев И.В. Качество медицинской помощи - новая юридическая гарантия осуществления конституционного права каждого на медицинскую помощь в субъектах Российской Федерации // Медицинское право. - 2014. - №6. - С. 16 - 21.

Получена: 12.04.2016

Received: 12.04.2016

## **Уважаемые авторы!**

Обращаем ваше внимание на то, что с мая 2016 года приём статей в журнал «Медицинский вестник Юга России» осуществляется только посредством сайта (адрес – [www.medicalherald.ru](http://www.medicalherald.ru)). Чтобы начать работу с изданием через сайт, необходимо пройти несложную процедуру регистрации.

**Всю необходимую информацию вы теперь можете найти на сайте журнала.**