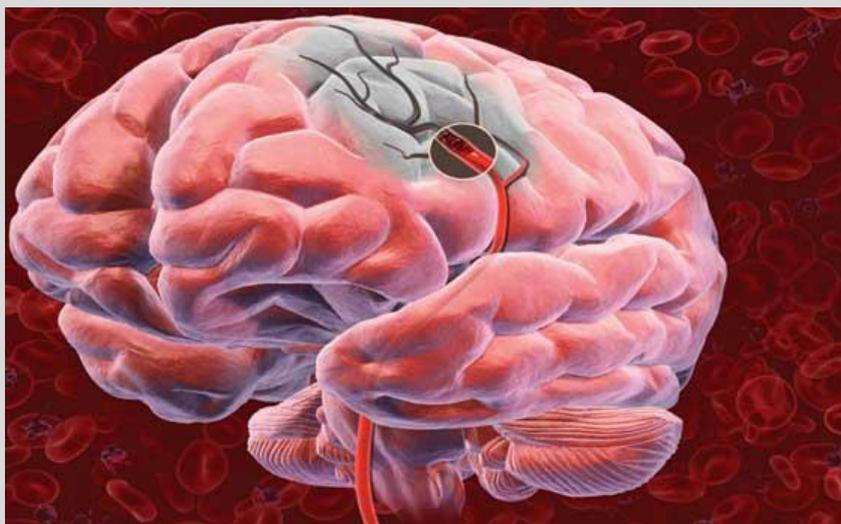




# Медицинский вестник

## ЮГА РОССИИ



**БЫКОВ А.Т., МАЛЯРЕНКО Т.Н., МАЛЯРЕНКО Ю.Е.,  
ЕРОШЕНКО О.Л.**

*Инсульт: необходим приоритет первичной профилактики*

**ОВСЯННИКОВ В.Г., БОЙЧЕНКО А.Е., АЛЕКСЕЕВ В.В.,  
КАПЛИЕВ А.В., АЛЕКСЕЕВА Н.С., КОТИЕВА И.М.,  
ШУМАРИН А.Е.**

*Антиинфекционная система*

**ВОВК Ю.И., ИВАНОВ В.И., САРКИСЯН В.А.,  
ЧЕСНИКОВ С.Г., ГУРКИН Б.Е., ИВАНОВ Д.В.,  
КАЛИНЦЕВ А.С., ЛОПУХИН Н.П.**

*Организация медицинской помощи пострадавшим на трассе  
М-4 «Дон»*

**ТРЕПЕЛЬ В.Г., ШИШОВ М.А.**

*Совершенствование организации медицинской помощи детям первого  
года жизни при хирургических заболеваниях*

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

г. Ростов-на-Дону

№ 3  
2014

**Главный редактор**

заслуженный врач РФ, проф. Сависько А.А.

**Члены редакционной коллегии:**

Проф. Амбалов Ю.М.  
Д.м.н. Беловолова Р.А.  
Проф. Дерижанова И.С.  
Д.м.н. Дударев И.В.  
Д.м.н. Елисеев Д.Н.  
Проф. Женило В.М.  
Проф. Коган М.И.  
Проф. Кондратенко Т.А.  
Проф. Макляков Ю.С.  
Проф. Микашинович З.И.  
Проф. Овсянников В.Г.  
Проф. Полевиченко Е.В.  
Проф. Сизякина Л.П.  
Проф. Терентьев В.П.  
Проф. Харламов Е.В.  
Проф. Хлопонин П.А.

Проф. Батюшин М.М. (зам. гл. редактора)  
Проф. Волков А.Г.  
Проф. Дроботя Н.В.  
Доц. Епихин А.Н.  
Проф. Кастанаян А.А.  
Проф. Квасов А.Р.  
Доц. Куцев С.И.  
Д.м.н. Набока Ю.Л. (ответственный редактор)  
Проф. Новгородский С.В.  
Д.м.н. Рымашевский А.Н.  
Проф. Сикилинда В.Д.  
Проф. Хананашвили Я.А.  
Д.м.н. Харсеева Г.Г.  
Д.м.н. Чаплыгина Е.В.  
Проф. Черкасов М.Ф.

**Редакционный совет:**

Академик РАЕН и РАМН, проф. Бондаренко В.М.  
Проф. Галимзянов Х.М.  
Академик РАМН, проф. Гинтер Е.К.  
Проф. Долгих В.Т.  
Академик НАМУ, проф. Запорожан В.М. (Украина)  
Проф. Линде В.А.  
Член-корр. РАМН, проф. Лоран О.Б.  
Академик РАМН, проф. Мухин Н.А.  
Проф. Поляев Б.А.  
Проф. Радзинский В.Е.  
Проф. Фомин В.В.  
Проф. Галенко-Ярошевский П.А.

Член-корр. РАМН, проф. Брико Н.И.  
Проф. Гагагонова Т.М.  
Проф. Горчев Гр. (Болгария)  
Член-корр. НАМНУ, проф. Думанский Ю.В. (Украина)  
Проф. Кит О.И.  
Проф. Ломов Ю.М.  
Проф. Муравьева В.Н.  
Проф. Петров В.И.  
Проф. Пфистер Г. (Германия)  
Академик РАЕН, член-корр. РАМН, проф. Румянцев А.Г.  
Проф. Царегородцев А.Д.  
Академик РАН, РАМН, проф. Сидоренко Ю.С.

**Технический редактор**

Богданова Д.П.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК

Всю корреспонденцию направлять по адресу:  
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29  
Редакция журнала  
«Медицинский вестник Юга России»  
E-mail: [rostgmu-journal@rambler.ru](mailto:rostgmu-journal@rambler.ru)

Дизайн, верстка, печать – типография  
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2014 г.

Подписано в печать 26.09.2014 г. Зак. 389.  
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 ученой степени доктора и кандидата наук.**

# Содержание:

## Обзоры

► **Быков А.Т., Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е., Ерошенко О.Л.**

Инсульт: необходим приоритет первичной профилактики

**Bykov A.T., Malyarenko T.N., Malyarenko Yu.E., Eroshenko O.L.**

Stroke: The Priority of the Primary Prevention Is Necessary.....5-14

► **Гончарова З.А., Черникова И.В., Рабаданова Е.А., Хаджиева Х.И.**

Современные аспекты эпидемиологии и ранней диагностики болезни Паркинсона

**Goncharova Z.A., Chernikova I.V., Rabadanova E.A., Hadzieva H.I.**

Modern Epidemiological Aspects and Early Detection of Parkinson's Disease.....15-21

► **Григорян Н.А., Рогачева Е.А.**

Этиопатогенетическая роль полиморфизмов генов при шизофрении

**Grigoryan N.A., Rogacheva E.A.**

The Role of Gene Polymorphisms Etiopathogenetic in Schizophrenia .....22-28

► **Кладова И.В., Кивва В.Н., Хрипун А.В., Черникова И.В., Страхова Н.Б., Антипова Н.В., Белобородова Т.П., Воробьев И.Ю.**

Нейропротективные эффекты эритропоэтина: возможности, перспективы и реальность (Обзор литературы)

**Kladova I., Kivva V., Khripoun A., Chernikova I., Strahova N., Antipova N., Beloborodova T., Vorobyov I.**

Neuroprotective Effects of Erythropoietin: Opportunities, Prospects and Reality (Review) .....28-35

► **Колмакова Т.С., Белик С.Н., Чистяков В.А., Моргуль Е.В., Чистякова И.Б.**

Характеристика кефира как ценного пробиотического продукта и его биологических свойств

**Kolmakova T.S., Belik S.N., Chistyakov V.A., Morgul E.V., Chistyakova I.B.**

Characteristic of Kefir, as a Valuable Probiotic Product and its Biological Properties .....35-42

► **Колодяжная Е.Г., Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М.**

К вопросу о этиопатогенезе развития репродуктивных нарушений на фоне хронического пиелонефрита у девочек-подростков (обзор литературы)

**Kolodjaschnaja E.G., Chebotareva Ju.Ju., Letifov G.M.**

To the Question of the Etiopathogenesis of the Development of the Reproductive Violations Against the Background of Chronical Pyelonephritis in Adolescent Girls (Literature Review) .....43-46

► **Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Каплиев А.В., Алексеева Н.С., Котиева И.М., Шумарин А.Е.**

Антиноцицептивная система

**Ovsyannikov V.G., Boychenko A.E., Alekseev V.V., Kapliev A.V., Alekseeva N.S., Kotieva I.M., Shumarin A.E.**

Antinociceptive System .....46-54

► **Стагниева И.В., Бойко Н.В.**

Головная и лицевая боль при риносинусите

**Stagnieva I.V., Boyko N.V.**

Headache and Facial Pain in Rhinosinusitis .....55-58

## Оригинальные статьи

► **Алексеюк М.Ю., Куценко И.И., Хорольская А.Е.**

Адаптационные возможности женского организма после проведения медикаментозного аборта

**Alekseyuk M.Y., Kutsenko I.I., Khorolskaya A.E.**

The Adaptive Capacity of the Female Body after Conducting Medical Abortion .....60-64

► **Балязина Е.В.**

Возрастные особенности клиники классической невралгии тройничного нерва

**Balyazina E.V.**

Age Peculiarities of Clinic Classic Trigeminal Neuralgia .....65-70

► **Белик С.Н., Колмакова Т.С., Степаненко А.Ф.**

Молекулы средней массы в определении безопасности мяса и шпика свиней выращенных с использованием антибактериальных препаратов

**Belik S.N., Kolmakova T.S., Stepanenko A.F.**

Molecules of Medium Mass in Definition of Safety Meat and Fat of Pigs Grown with the Use of Antibacterial Drugs.....70-73

<p>► <b>Васильева Л.И., Белоглазова Н.Н., Брагина Л.Е., Набока Ю.Л., Киселев В.В.</b> Роль бактерий и микроскопических грибов в этиологии хронического гнойного среднего отита</p>	<p><b>Vasilieva L.I., Beloglazova N.N., Bragina L.E., Naboka Yu.L., Kiselev V.V.</b> Role of Bacteria and Microscopic Fungi in Aetiology of Chronic Suppurative Otitis Media.....74–76</p>
<p>► <b>Вовк Ю.И., Иванов В.И., Саркисян В.А., Чесников С.Г., Гуркин Б.Е., Иванов Д.В., Калинин А.С., Лопухин Н.П.</b> Организация медицинской помощи пострадавшим на трассе М-4 «Дон»</p>	<p><b>Vovk Y.I., Ivanov V.I., Sarkisjan V.A., Chesnikov S.G., Gurkin B.E., Ivanov D.V., Kalintsev A.S., Lopukhin N.P.</b> Organization of Medical Care for Victims on the Highway M-4 "Don".....77–81</p>
<p>► <b>Волков А.Г., Золотова Т.В., Киселев В.В.</b> Антибактериальная терапия защищенными аминопенициллинами в тактике лечения сочетанных форм параназальных синуситов</p>	<p><b>Volkov A.G., Zolotova T.V., Kiselyov V.V.</b> Antibacterial Therapy with Protected Aminopenicillins in the Tactics of Treatment of Combined Forms of Paranasal Sinusitis.....81–85</p>
<p>► <b>Волошин Р.Н., Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю.</b> Опыт применения препаратов серии «Айсид» при микозах стоп у лиц пожилого возраста)</p>	<p><b>Voloshin R.N., Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Naatish J.U.</b> Experience of Application of Preparations of Series «Aisida» by Mycosis Stop in the Elderly.....86–88</p>
<p>► <b>Денисенко И.А., Шелехов К.К.</b> Применение системы роботизированной обратной биологической связи при проведении лечебных и восстановительных программ у больных после перенесенного ишемического инсульта</p>	<p><b>Denisenko I.A., Shelekhov K.K.</b> Use of System of the Robotized Return Biological Communication when Carrying Out Medical and Recovery Programs at Patients after the Had Ischemic Stroke.....89–92</p>
<p>► <b>Ефремов В.В., Солонец И.Л., Криштопина Н.А.</b> Изменение основных детерминант качества жизни больных артериальной гипертензией, осложнившейся церебральным инсультом</p>	<p><b>Efremov V.V., Solonets I.L., Kristopina N.A.</b> Change Main Determinants of Quality of Life Hypertension, Complicating Cerebral Stroke.....92–97</p>
<p>► <b>Закрутный Р.Д., Штрыголь С.Ю., Мерзликин С.И., Мельник А.В., Ходаковский А.А.</b> Метаболические эффекты диакамфа гидрохлорида и бемитила у крыс с моделью хронического иммобилизационного стресса при нормогликемии и аллоксановом сахарном диабете</p>	<p><b>Zakrutnyy R.D., Shtrygol' S.Yu., Merzlikin S.I., Mel'nik A.V., Khodakovskiy A.A.</b> Metabolic Effects of Diacamph Hydrochloride and Bemithylum in Rats with Chronic Immobilization Stress Model under the Conditions of Normoglycaemia and Alloxan-Induced Diabetes Mellitus.....98–103</p>
<p>► <b>Капранов С.В.</b> Распространенность травматизма у детей и подростков в населенных пунктах с различной экологической ситуацией</p>	<p><b>Kapranov S.V.</b> Prevalence of Traumatism for Children and Teenagers in Settlements with Different ecological Situation.....104–108</p>
<p>► <b>Кательницкий И.И., Сасина Е.В., Поляк М.И.</b> Особенности транслюминальной баллонной ангиопластики длинными и короткими баллонными катетерами в группе пациентов с критической ишемией</p>	<p><b>Katelnitskiy I.I., Sasina E.V., Polyak M.I.</b> Transluminal Balloon Angioplasty with Short and Long Balloon Catheters in Group of Patients with Critical Limb Ischemia.....108–112</p>
<p>► <b>Кудина О.В.</b> Фармакологическое исследование нефропротекторного действия липосомальных эссенциальных фосфолипидов на модели эндотелиальной дисфункции у беременных самок крыс</p>	<p><b>Kudina O.V.</b> Pharmacological Study of Nephroprotective Action of Liposomal Essential Phospholipids on the Model of Endothelial Dysfunction in Pregnant Rats.....113–117</p>
<p>► <b>Ловская И.И., Чепурной М.Г., Чепурной Г.И., Кацупеев В.Б., Розин Б.Г.</b> Современные подходы к хирургическому лечению правосторонних врожденных диафрагмальных грыж</p>	<p><b>Lovskaya I.I., Chepurnoy M.G., Chepurnoy G.I., Katsupееv V.B., Rozin B.G.</b> An Actual Methods of Right-Sided Congenital Diaphragmatic Hernias Surgical Treatment.....117–120</p>

► **Московская Т.В., Пшеничная Н.Ю., Кучеренко И.Б.**  
Биохимические аспекты патогенеза и предикторы  
развития тяжелых форм рожи нижних конечностей

► **Нагорная Г.Ю., Микашинович З.И., Коваленко Т.Д.**  
Маркеры метаболического синдрома у подростков  
с эссенциальной артериальной гипертензией в  
сочетании с дисфункцией желчевыводящих путей

► **Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В.,  
Алексеева Н.С., Абрамова М.В., Николаев В.Е.**  
Активность лизоцима при острой соматической боли у  
крыс месячного возраста

► **Рогов А.В., Барабаш Р.З., Левицкий Е.Ф.,  
Коршунов С.Д., Дорошева Т.Г., Нечаева Е.И.,  
Пашков В.К.**  
Катамнез больных детским церебральным параличом  
города Северска

► **Созыкин А.А., Кивва А.Н., Новиков К.А.**  
Относительные объемы морфологических  
компонентов, составляющих рукоятку грудины у детей  
раннего возраста

► **Станько Э.П., Игумнов С.А.**  
Шкала оценки уровня дезадаптации пациента с  
опийной зависимостью

► **Трепель В.Г., Шишов М.А.**  
Совершенствование организации медицинской  
помощи детям первого года жизни при хирургических  
заболеваниях

► **Чепурной М.Г., Семерник Ю.В., Айвазян А.А.,  
Хоронько Ю.В., Кивва А.Н., Новиков К.А.**  
Усовершенствованный способ формирования  
загрудинного туннеля при эзофагопластике у детей

**Moskovaya T.V., Pshenichnaya N.Y., Kucherenko I.B.**  
Biochemical Aspects of Pathogenesis and  
Predictors of Development Severe Forms  
of Erysipelas with Localization on the Lower  
Extremities.....120–125

**Nagornaya G.J., Mikashinowich Z.I., Kovalenko T.D.**  
Metabolic Syndrome Markers at Teenagers with  
Essential Arterial Hypertension and Gall Bladder  
Dysfunction.....125–129

**Ovsyannikov V.G., Boychenko A.E., Alekseev V.V.,  
Alekseeva N.S., Abramova M.V., Nikolaev V.E.**  
Activity of Lysozyme in the Blood of Month Rats after  
Acute Somatic Pain.....129–132

**Rogov A.V., Barabash R.Z., Levickii E.F.,  
Korshunov S.D., Dorosheva T.G., Nechayeva Ye.I.,  
Pashkov V.K.**  
Tatamnesis of Patients with Infantile Cerebral  
Palsy City of Seversk.....133–136

**Sozykin A.A., Kivva A.N., Novikov K.A.**  
Relative Volume of Morphological Components  
Making Up the Manubrium of Sternum in Early  
Childhood.....136–139

**Stan'ko E.P., Igumnov S.A.**  
The Scale of Estimation of the Level of Desadaptation  
of the Patients with Opioid Dependence.....140–145

**Trepel V.G., Shishov M.A.**  
Improvement of the Child Care First Year of Life  
in Surgical Diseases.....146–151

**Chepurnoy M.G., Semernik Yu.V., Ayvazyn A.A.,  
Khoron'ko Y.V., Kivva A.N., Novikov K.A.**  
The Modified Method of Retrosternal  
Tunnel Formation in Case of Esophagoplasty  
in Children.....152–155



А.Т.Быков<sup>1</sup>, Т.Н.Маляренко<sup>1</sup>, Ю.Е.Маляренко<sup>1</sup>, О.Л.Ерошенко<sup>2</sup>

## ИНСУЛЬТ: НЕОБХОДИМ ПРИОРИТЕТ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

<sup>1</sup>Кубанский государственный медицинский университет  
Россия, 350063 г. Краснодар, ул. Седина, 4.

<sup>2</sup>Ростовский государственный медицинский университет  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

На основе анализа данных зарубежной литературы последних лет поддержано мнение ряда клиницистов, что в решении проблем инсульта приоритет должен быть отдан его первичной профилактике. Авторы данного обзора пришли к заключению, что в превентивных программах, особенно для пожилых и старых людей, в первую очередь необходимо использовать системные воздействия.

*Ключевые слова:* инсульт, факторы риска, профилактика.

A.T. Bykov<sup>1</sup>, T.N. Malyarenko<sup>1</sup>, Yu.E. Malyarenko<sup>1</sup>, O.L. Eroshenko<sup>2</sup>

## STROKE: THE PRIORITY OF THE PRIMARY PREVENTION IS NECESSARY

<sup>1</sup>Kuban State Medical University  
4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup>Rostov State Medical University  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.

Basing on the opinion of some foreign researchers and clinicians, we can state that the early prophylaxis of cerebrovascular incidents plays an essential role. We have also come to a conclusion that in preventive anti-stroke programs, especially for elderly people, systemic influences should prevail.

*Key words:* stroke, risk factors, prevention.

Несмотря на предпринимаемые усилия клиницистов, распространённость инсульта, особенно ишемического, не снижается и даже продолжает увеличиваться. В Руководстве Американских Ассоциаций Сердца и Инсульта (AHA/ASA) 2011 года отмечается, что в США ежегодно регистрируются сотни тысяч случаев инсульта, из которых три четверти представляют собой первичный инсульт [1]. По данным Статистического Комитета по инсульту, в США в 2013 году насчитывалось 6,8 миллионов людей, перенесших инсульт.

Как известно, инсульт является лидирующей причиной инвалидности, его лечение требует длительной госпитализации и больших финансовых затрат. Смертность при нём во всём мире составляет в среднем 10% от общей смертности. В странах с низким уровнем экономики заболеваемость инсультом и смертность от него в 3 раза выше, чем в странах со средним и высоким экономическим развитием, и в последующие 20 лет прогнозируется

увеличение смертности от инсульта более чем на 30%, в основном среди популяций с низким уровнем дохода [2]. Вместе с тем появляются и обнадеживающие результаты, позволяющие считать, что первичная профилактика инсульта есть наилучший метод снижения риска инсульта, его тяжести и возможных последствий [1, 3, 4].

Цель: используя данные зарубежной литературы, обсудить пути повышения эффективности безлекарственной первичной профилактики инсульта, обратить внимание на роль образовательных программ и дать некоторые рекомендации по предотвращению инсульта, особенно у пожилых и старых людей.

### Факторы риска

Среди факторов риска (ФР) развития инсульта наибольшее внимание привлекают следующие:

- пол, возраст, раса;
- масса тела при рождении меньше 2,5 кг;



- генетическая предрасположенность;
- хронический психосоциальный стресс;
- артериальная гипертензия (АГ);
- артериальная гипотензия;
- атеросклероз сосудов мозга;
- наличие транзиторных ишемических атак в анамнезе;
- поражение клапанов сердца, протезирование клапанов;
- фибрилляция предсердий;
- сахарный диабет;
- высокий гематокрит;
- кардиогенная эмболия;
- гомоцистеинурия;
- коагулопатия;
- хирургические вмешательства на сердце и кровеносных сосудах;
- обструктивное сонное апное;
- нерациональный образ жизни (избыточная калорийность пищевого рациона, табакокурение, чрезмерное употребление алкоголя, гиподинамия или чрезмерные физические нагрузки);
- избыточная масса тела, ожирение;
- черепно-мозговые травмы;
- для детей раннего возраста - родовые травмы головы и шеи;
- длительное использование женщинами оральных контрацептивов;
- длительное применение гормонов в постменструальный период;
- транспортный шум;
- весенний сезон;
- недостаточная осведомлённость населения об инсульте и его ФР;
- низкая мотивация людей групп риска к участию в программах профилактики инсульта.

Кратко прокомментируем некоторые ФР.

**Возраст, пол.** Инсульту подвержены все возрастные группы, в том числе дети, юноши и молодые взрослые практически независимо от расы. Число случаев первичного инсульта после 50-55 лет удваивается каждое десятилетие, чаще у мужчин, а после 80 лет его инциденты могут достигать 2500 на 100000 населения. Важным предрасполагающим фактором к развитию инсульта является нарастающее, начиная с 30 лет, уменьшение мозгового кровотока на 28-70%. Однако если календарный возраст человека изменить невозможно, определённую роль в профилактике инсульта может играть коррекция сопутствующих старению ряда эндогенных, а также экзогенных ФР, что может способствовать уменьшению биологического возраста.

V.von Sarnowski et al. [5] обратили внимание на слабую изученность профиля ФР инсульта для людей молодого и среднего возраста и провели проспективное когортное исследование ФР у 4467 пациентов 18-55 лет с ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками. Наиболее частыми документированными ФР были курение (50,55%), гиподинамия (48,2%), АГ (46,6%), дислипидемия (34,9%) и ожирение (29,3%). Потенциально модифицируемые ФР как большое потребление алкоголя (33%) и небольшая продолжительность сна (20,6%) были более частыми для мужчин, а мигрень (26,5%) – для женщин. Кроме мигрени ФР инсульта для женщин является также

использование гормонов в постменструальном периоде, длительное применение оральных контрацептивов. Кроме того, женщины были менее активны физически, причём гиподинамия у них к 35 годам нарастала; женщины в возрасте 25 лет и старше чаще страдали абдоминальным ожирением (74 %). С возрастом и у женщин, и у мужчин все ФР ишемического инсульта нарастали. Полученные этими авторами данные подчёркивают необходимость проведения первичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения даже среди молодых людей в плане коррекции их образа жизни.

В Руководстве АНА/АSА 2014 года [4] подытожено, что некоторые ФР инсульта присущи только женщинам (беременность, преэклампсия, прием оральных контрацептивов, менопауза и заместительная гормональная терапия), или являются более характерными для них по сравнению с мужчинами (ожирение, мигрень с аурой), и что инсульт значимо чаще поражает женщин, чем мужчин. К сожалению, объём статьи не позволяет более подробно рассмотреть особенности ФР инсульта и его профилактики у женщин.

**Низкая физическая активность.** По данным международного исследования Interstroke, проведенном в 22 странах, гиподинамия является одним из 5 ключевых ФР, которые ответственны более чем за 80% инцидентов инсульта [6]. В другом исследовании показано, что у индивидов, занимающихся физической работой менее 3 раз в неделю, инсульт наблюдается в 3 раза чаще, чем у более активных людей. У тех же, кто вёл малоподвижный образ жизни, риск ишемического инсульта оказался в 6,8 раза больше ( $p < 0,0001$ ) [7]. В связи с этим физические тренировки всё чаще рекомендуются как средство профилактики инсульта.

**Табакокурение** увеличивает риск ишемического инсульта в 1,5-2 раза, особенно при сочетании с другими ФР. Курение в 2-4 раза повышает риск геморрагического инсульта, в том числе у женщин и молодых людей, оно является причиной 12-14% всех смертей при этом заболевании.

**Повышенный уровень фибриногена** коррелирует с высоким риском инсульта, причём содержание фибриногена в сыворотке крови больше у курильщиков и тех людей, которые придерживаются диеты с большим содержанием холестерина.

**Ожирение.** Ожирение является превалентным ФР инсульта и представляет собой логическую мишень для его профилактики. Анализ данных 40 исследований выявил достоверную связь между цереброваскулярными заболеваниями и ожирением. Среди пациентов с инсультом в 18-44% случаев наблюдалось общее ожирение и в 36% случаев – центральное (в области талии) ожирение (общее ожирение оценивалось по индексу массы тела – ИМТ, показатель центрального ожирения – по соотношению окружности талии и бедер, или только по окружности талии). Установлено, что показатель центрального ожирения является наиболее надёжным предиктором инсульта и его фатального исхода [8]. Увеличенная окружность талии (более 102 см у мужчин и 88 см у женщин) ассоциируется с ФР кардио- и цереброваскулярных заболеваний. Ожирение часто сопровождается обструктивным сонным апное (ОСА), с чем связана повышенная смертность при инсульте в этих случаях, причём ОСА, даже не связанное с ожирением, является модифицируемым ФР инсульта и фатального его исхода [9].



Парадоксально, что относительный риск инсульта, ассоциированного с ожирением, оказался выше у пациентов среднего возраста, чем у людей старшей возрастной группы. Этот вывод был сделан на основе анализа данных 115 исследований, проведенных в разных странах. Ожирение не только предрасполагает к развитию инсульта, но способствует также снижению эффекта его терапии и удлинению пребывания пациентов в стационаре, а также уменьшает эффект реабилитации. Также парадоксально, что смертность при инсульте у старых пациентов ниже, чем у молодых. Такая защищенность от летального исхода ожирением получила название «парадокса ожирения» [8]. Возможно, этот эффект обусловлен тем, что у пациентов с ожирением развивается подтип инсульта с низким риском повторных инцидентов, и тем, что они получают усиленную терапию по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [10].

Мультицентровое исследование, проведенное в Италии, показало, что у людей 55 лет и старше ожирение увеличивало риск глубоких кровоизлияний в мозг (относительный риск, ОР=1.28), главным образом через не прямой эффект АГ и другие обусловленные ожирением коморбидные состояния. Риск же кровоизлияний в полушария головного мозга не ассоциировался с ожирением. Возможно, считают авторы, что большее влияние ожирения на риск глубоких кровоизлияний в мозг обусловлено биологическими механизмами повреждений сосудистой стенки при ожирении [11].

Проблема ожирения и его ассоциаций с цереброваскулярными и другими заболеваниями остаётся весьма актуальной, поскольку его распространение, особенно среди взрослого населения, во многих странах нарастает. Так, например, по данным ВОЗ в США число людей с ожирением (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>) с 1999 года по 2010 год возросло с 13% до 34%. В Канаде и Германии частота ожирения составляет 24% и 23% соответственно. Одним из немногих исключений является Китай, где прирост числа людей с ожирением составляет 4%.

**Артериальная гипертензия (АГ) и гипотензия.** Наиболее важным модифицируемым ФР инсульта, как известно, является АГ. Возможность возникновения инсульта тем больше, чем выше артериальное давление (АД); настораживающим является АД  $\geq 140/85$  мм рт.ст., и риск инсульта становится особенно сильным при АД выше 160/95 мм рт.ст. Параллельный риск представляют систолическая гипертензия и повышенное среднее АД. По данным Фрэмлингского исследования, АГ обуславливает 7-кратное повышение риска ишемического инсульта, увеличивает риск лакунарного и геморрагического инсульта, а также субарахноидальных кровоизлияний. Отмечена необходимость ранней диагностики повышенного АД, и лечение АГ для установления адекватного возрасту АД должно быть своевременным, до развития вторичных повреждений сосудов гипертензивной этиологии. Изучение 35-летнего тренда ФР инсульта в Финляндии показало, что снижение АД у индивидов с АГ достоверно уменьшает риск инсульта в общей популяции. Позднее лечение АГ, в рамках вторичной профилактики для снижения риска повторных инцидентов, намного менее эффективно.

В последнее время появляется всё больше доказательств, что роль многих ФР инсульта может быть существенно уменьшена через изменение образа жизни. Относительно механизмов влияния факторов здорового

образа жизни (ЗОЖ) на риск инсульта Y.Zhang с соавт. [12] отмечают, что медикаментозное лечение АГ может понижать высокое АД, но не действует напрямую на другие ФР инсульта (пожилой и старческий возраст, курение, сахарный диабет, высокий холестерин и другие). Поэтому риск инсульта у пациентов с АГ, регулярно принимающих гипотензивные препараты, может оставаться высоким. Протекторные же эффекты ЗОЖ на риск инсульта могут не только напрямую снижать высокое АД, но и уменьшать действие других ФР, таких как уровень общего холестерина и ЛПНП, сахарного диабета, С-реактивного белка, курения. Даже для людей, имеющих нормальные величины АД на момент скрининга, рекомендуется в качестве первичной профилактики для снижения риска инсульта использовать комплекс принципов ЗОЖ и проводить коррекцию образа жизни [12].

Однако снижение систолического АД у взрослого человека до уровня менее 120 мм рт.ст. может привести к уменьшению перфузионного АД и появлению симптомов ишемии мозга.

**Психосоциальный дистресс.** Под это понятие подпадают депрессия, поведение типа А, стрессорные события жизни, безработица, торможение карьеры, расовые противоречия в обществе, проживание в неблагоприятных условиях, низкий уровень дохода [13]. Есть указания на то, что одиночество, особенно пожилых и старых людей, также является психосоциальным дистрессом и ФР инсульта. В популяционном исследовании заболеваемости инсультом и смертности от него, проведенном К.М.Henderson et al. [14], показано, что у людей в возрасте 65 лет и старше роль психосоциального стресса значимо возрастает. При этом учитывались симптомы депрессии, переживание стресса, уровень нейротизма, а также неудовлетворенность жизнью. Относительный риск инсульта в среднем составил 1,18, а смертности от него – 1,47. Установлено, что у старых людей (в среднем 77,1 лет) с низким уровнем образования и с высокими шкальными оценками дистресса риск смертельного исхода инсульта на 47% выше ( $p<0,0001$ ), чем в группе с низкими значениями психосоциального дистресса. Каждое увеличение дистресса на 1 SD (стандартное отклонение от средней величины) ассоциировалось с увеличением риска геморрагического, но не ишемического, инсульта на 72% ( $p<0,0001$ ).

Психосоциальный стресс считается хроническим, когда психологические или физические реакции на него сохраняются, по крайней мере, в течение 6 месяцев. Такой стресс вызывает нейровегетативные эффекты, которые предрасполагают к психосоматическим заболеваниям, или он напрямую может соотноситься с увеличением риска цереброваскулярных заболеваний в связи с активным нарастанием симпатикомиметической активности. Однако механизмы влияния хронического психосоциального дистресса на эндотелий церебральных сосудов, коагуляцию или сердечный ритм, по мнению австрийских исследователей М.Brainin и А. Dachenhausen [13], еще не полностью установлены.

В когортном исследовании [15] выявлено, что хронический психосоциальный стресс в подростковом возрасте при низкой устойчивости к нему, отмечающейся с детства, приводит к высокому риску инсульта у ставших взрослыми людей, особенно при наличии избыточной массы тела, ожирения и низкой физической работоспособности, которые были заметны уже в подростковом возрасте. Усу-



губляет действие психосоциального дистресса табакокурение, употребление алкоголя, нарушения диеты, диабет типа 2. Для снижения риска инсульта у молодых людей необходимы не только мероприятия государства и общества по улучшению условий жизни населения, но и усилия самих людей по коррекции образа жизни, особенно с помощью регулярных физических нагрузок.

**Транспортный шум.** Проведено когортное исследование случаев первичного инсульта у 57053 человек в зависимости от уровня транспортного шума в местах их проживания. Установлено, что хронически повышенный суммарный суточный шум от 55дБ до 73дБ достоверно ассоциируется с повышенным риском инсульта среди людей старше 64,5 лет ( $p < 0,01$ ) даже с учётом вредных привычек и большой загрязнённости воздуха вблизи больших магистралей, аэропортов и железных дорог, а также других ФР инсульта (АГ, сахарный диабет) [16].

**Весенний сезон.** Среди 55 000 населения центральной Японии группой исследователей в течение 14 лет регистрировались случаи первичного инсульта и их вариации при АГ, сахарном диабете, чрезмерном употреблении алкоголя и курении. Учитывался пол, возраст и подтип инсульта, а также время года. Оказалось, что независимо от наличия или отсутствия учитываемых ФР частота первичного инсульта на 100 000 человек в год (особенно ишемического инсульта) была устойчиво наибольшей в весенний период года как у мужчин, так и у женщин.

Из приведенного материала следует, что развитию инсульта способствует множество ФР. Большинство из них широко распространены и способны вызывать системные нарушения в организме. Следовательно, составление программ профилактики инсульта должно базироваться на принципах системности. Это не всегда исключает развитие инсульта, но, во всяком случае, облегчает его течение и реабилитацию. В публикациях разных авторов хорошо документировано, что наибольшими протекторными возможностями обладают такие системные воздействия, как регулярные физические нагрузки и ЗОЖ в целом.

Профилактика инсульта должна начинаться с улучшения осведомленности пациентов и их близких об общих и индивидуальных ФР этого заболевания. Путь от современных научных исследований, дающих новый уровень знаний, к практическим действиям должен быть коротким.

#### **ФР инсульта – мишень для первичной профилактики**

Физические нагрузки оказывают на организм системное воздействие, но их основная ценность для профилактики инсульта состоит в способности устойчиво снижать АД при АГ. Это обусловлено тем, что регулярные нагрузки улучшают механизмы саморегуляции системы кровообращения, повышают активность NO-синтазы, улучшают функцию эндотелия сосудов, уменьшают гипертрофию левого желудочка, повышают содержание тканевого активатора плазминогена и ЛПВП, снижают фибриноген и активность тромбоцитов. Регулярные физические тренировки ассоциируются со снижением систолического АД в среднем на 4 мм рт.ст. и диастолического – на 3 мм рт.ст., а в целом защищают мозг от инсульта [12].

Во многих исследованиях, проведенных в разных странах, продемонстрирована обратная зависимость риска

инсульта от уровня регулярной физической активности. Установлено, что физическая активность ассоциируется с 25-30-процентным уменьшением инцидентов инсульта и является действенным средством первичной профилактики инсульта. Адекватные физические нагрузки оказывают оптимизирующее влияние на физиологические и биохимические системы, на нейроиммуноэндокринную систему и опорно-двигательный аппарат. От состояния этих систем зависит эффективность профилактики, лечения инсульта и реабилитации больных, переживших инсульт.

Аэробное кондиционирование улучшает регуляцию глюкозы и обеспечивает снижение общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Оно способствует снижению содержания общего жира в составе тела и уменьшению системного воспаления [17]. Физические нагрузки помогают предупредить ожирение, развитие диабета 2 типа и дислипидемии, которые вовлечены в патогенез инсульта. Аэробные тренировки умеренной мощности, например ходьба или бег трусцой, улучшают мозговой кровоток за счёт увеличения образования оксида азота, повышения механочувствительности эндотелия, нарастания ангиогенеза. Физические нагрузки способствуют также усилению толерантности мозга к ишемии, увеличению аэробной емкости мозга. Они не только активируют мозговой кровоток, но и улучшают утилизацию кислорода, ускоряют транспорт продуктов обмена, что способствует поддержанию стабильного кровотока, повышает активность антиоксидантного фермента для быстрого удаления свободных радикалов. Аэробные тренировки предпочтительнее упражнений на сопротивление, но их сочетание приводит к улучшению функционального состояния пациентов в целом. Впрочем, давать обобщенные рекомендации нельзя. Для здоровых тренированных людей они оправданы, а для старых людей, чьё состояние часто осложнено коморбидностью, использование нагрузок на сопротивление чревато нежелательными последствиями. При всех профилактических воздействиях должен соблюдаться принцип индивидуализации.

Физическая активность во время досуга и риск инсульта. Мета-анализ, включающий данные 33 проспективных когортных исследований, выявил, что физическая активность снижает заболеваемость и смертность, связанные с инсультом, на 24% у женщин и на 27% у мужчин, причём статистически значимым этот эффект оказался только для группы мужчин [18]. Однако исследование J.R.Sattelmair et al. [19] по изучению в течение 11,5 лет влияния физических нагрузок (ходьба, бег трусцой, велосипед, танцы, теннис, сквош, бадминтон) во время досуга на риск инсульта у 39315 женщин 45 и более лет выявило его снижение по ишемическому варианту на 17% ( $p = 0,06$ ) у наиболее активных женщин (энерготраты  $\geq 1500$  кКал в неделю) по сравнению с недостаточно физически активными ( $< 200$  кКал в неделю). Увеличение недельной длительности и темпа пешеходных прогулок способствовало снижению риска не только ишемического, но и геморрагического инсульта ( $p = 0,002-0,07$ ). В целом высокий уровень активности на досуге ассоциируется с 20-25-процентным снижением риска инсульта по сравнению с таковым у людей, отдыхающих пассивно. Умеренно подвижный досуг по сравнению с пассивным снижает риск инсульта на 15%, однако тяжелые физические нагрузки на досуге не приводят к уменьшению риска инсульта ( $p = 0,5$ )



[19]. M.N.McDonnell et al. [20] не выявили значимой ассоциации между частотой занятий физическими упражнениями и риском инсульта с полом испытуемых, хотя в группе мужчин отмечен более высокий риск инсульта при физических нагрузках 0-3 раза в неделю по сравнению с занятиями  $\geq 4$  раз в неделю.

В обзоре L.Goldstein [21] обсуждены результаты, полученные на большой когорте женщин в рамках Women's Health Study: повышенный уровень досуговой физической активности женщин старше 45 лет, в том числе регулярная оживленная ходьба с постепенным наращиванием темпа для тех, кто не может выполнять более интенсивные нагрузки, ассоциируется с уменьшением риска первичного инсульта. Женщины, которые ходили более 2 часов в неделю, имели на 30% меньший риск ( $p=0,002$ ) инсульта по сравнению с менее активными. Установлено также, что те, кто занимался интенсивными физическими нагрузками в возрасте 15-25 лет, имели в 3 раза меньший риск инсульта в дальнейшей жизни. Снижение риска инсульта в результате физических нагрузок высокой или умеренной интенсивности было в большей мере выражено у европейцев (относительный риск 0,47 и 0,82 соответственно). У мужчин физическая активность умеренной / повышенной интенсивности во время досуга сопровождалась на 35% меньшим риском ишемического инсульта, чем у малоподвижных индивидов. В обзорной статье S.Gallanagh et al. [22] приведены данные по репродуцируемому снижению риска первичного инсульта среди умеренно и высоко активных физически людей на 20% и 27% соответственно. Недавно учёными Франции в многоплановом исследовании доказано, что если до развития, например, ишемического инсульта пациенты были двигательны активны, заболевание протекало намного легче, чем у малоподвижных индивидов [23].

Результаты проспективного наблюдения динамики риска инсульта в течение 7,7 лет в рамках National Runner's Health Study с участием 29272 мужчин и 12123 женщин показали, что при повышении интенсивности физических нагрузок, например при регулярном беге по 1 км/день, риск инсульта с учётом факторов возраста и курения снижался у мужчин на 12% ( $p=0,007$ ), а у пациентов с диабетом, гиперхолестеринемией, АГ и высокими показателями ИМТ уменьшение риска инсульта составляло 7-8% ( $p=0,03$ ) [24]. Подчеркнём, что бег менее чем на 2 км/день соответствует минимальному уровню физической активности, рекомендованного ранее для взрослого населения США. С увеличением дистанции бега риск инсульта снижался, и в общей группе мужчин и женщин, кто по состоянию здоровья мог пробегать по 8 км/день, он был на 60% меньше ( $p=0,009$ ), а только у мужчин риск не фатального инсульта был на 71% меньше, чем у пробегавших менее 2 км/день ( $p=0,002$ ).

В рамках исследования REGARDS (США) в течение 5,7 лет каждые 6 месяцев анализировали число случаев инсульта или ТИА у 27348 человек  $\geq 45$  лет без инсульта в анамнезе [20]. Участники программы оценивали свою физическую активность согласно трём категориям: неактивные, занимаются физическими нагрузками 1-3 раза в неделю или  $\geq 4$  раза в неделю. Физическая пассивность была характерна для 33% от общего числа испытуемых, относительный риск инсульта для них составил в среднем 1,2 (1,02-1,42;  $p=0,035$ ). С учётом традиционных

для инсульта ФР (сахарный диабет, АГ, большие величины ИМТ, употребление алкоголя, курение) риск, предопределённый малоподвижным образом жизни, был несколько меньше: 1,14 (0,95-1,37).

Физическая активность на производстве и риск инсульта. Позитивный эффект физических нагрузок на риск инсульта подтвержден в недавнем прошлом с помощью мета-анализа для людей с высокой физической активностью во время рабочего дня. У них риск инсульта по сравнению с риском для индивидов с малой подвижностью на работе был ниже на 43%. В группах с умеренной физической активностью на производстве риск инсульта по сравнению с высокоактивными был меньше на 23%. При умеренной физической активности на производстве наблюдалось 36-процентное снижение риска инсульта по сравнению с его риском у физически пассивных работников.

### Комплексные меры профилактики инсульта

Проспективные популяционные исследования доказали, что первичная профилактика инсульта через ЗОЖ, включая физическую активность, отказ от табакокурения, умеренное употребление алкоголя, рациональную диету и поддержание нормальных величин ИМТ может значительно снизить риск как ишемического, так и геморрагического инсульта. В проведенном в Бостоне под эгидой Гарвардской Школы Общественного Здоровья проспективном когортном исследовании (43685 мужчин и 71243 женщины) по эффективности первичной профилактики инсульта оценивалась протекторная роль комплекса ЗОЖ (здоровая диета, отказ от курения, умеренные физические нагрузки  $\geq 30$  мин/день, употребление алкоголя не больше 5-30 г/день для мужчин и 5-15 г/день для женщин). И женщины, и мужчины, следующие всем этим правилам ЗОЖ, имели достоверно небольшой риск ишемического инсульта (0,19 и 0,20 соответственно). В группе, не соблюдающих принципы ЗОЖ, у женщин в 54%, а у мужчин - в 52% случаев зарегистрированы инциденты ишемического инсульта, которые можно было, считают авторы, предотвратить посредством ЗОЖ [25].

Среди 91698 участников 4-летнего проспективного исследования (Китай) в возрасте 18-98 лет без инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе собрана информация о следовании ими семи предпосылкам хорошего кардиоваскулярного здоровья [26]. Учитывалось курение, ИМТ, диета, физическая активность, АД, общий холестерин, глюкоза крови. С учётом возраста, пола, образования установлено, что риск инсульта независимо от его вида при увеличении числа соблюдаемых факторов ЗОЖ постепенно снижался в среднем от 1,092 до 0,24 ( $p<0,01$ ). Результаты исследования подтвердили важность здорового поведения для профилактики инсульта независимо от этнической принадлежности человека.

В рекомендации и алгоритм действий для снижения риска инсульта при ожирении пациентов включаются поведенчески-ориентированные стратегии (изменение двигательной активности, питания, отказ от курения) [1, 3]. W.N.Kernan et al. [10] отмечают, что доказательных исследований эффекта снижения массы тела на риск инсульта до последнего времени не было; ожидается, что первая рандомизированная клиническая серия по этой проблеме будет завершена к концу 2014 года. Однако в



это исследование были включены только пациенты с диабетом типа 2, так что останется всё ещё мало изученной эффективность снижения массы тела на риск инсульта у людей без диабета.

Скрининг всех взрослых людей для выявления ожирения по ИМТ и окружности талии рекомендуется проводить с регулярными интервалами, скажем, каждые 2 года. Периодические консультации специалистов по изменению образа жизни пациентов с избыточной массой тела могут обеспечить снижение массы тела на 2-3 кг, удерживаемое в течение года. Однократные беседы эффекта не дают. Контроль пациентов должен быть длительным, и лучше проводить групповые занятия.

Борьба с ожирением даёт позитивный эффект и в отношении уменьшения кардиоваскулярных и других ФР инсульта [27]. При уменьшении массы тела на 5-10% происходит снижение систолического АД в среднем на 3-6 мм рт.ст. и увеличение ЛПВП на 3 мг/дЛ. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и с избыточными значениями массы тела её снижение на 6% ассоциируется с 58-процентным уменьшением прогрессирования диабета типа 2 и снижением риска инсульта.

Для людей групп высокого риска по инульту следует применять интенсивные, многокомпонентные воздействия для изменения их образа жизни [28].

Показано, что у взрослых людей с ожирением 12-недельные аэробные тренировки снижают массу жира и восстанавливают резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе. Успешное устойчивое снижение массы тела возможно только при позитивной мотивации к этому пациентов, которые должны быть осведомлены о том, что у них избыточный вес или ожирение, и с каким риском для здоровья это связано. Эпидемиологические исследования выявили более низкий риск первичного инсульта при ИМТ от 22 кг/м<sup>2</sup> до 25 кг/м<sup>2</sup>. Превышение этих величин ИМТ связано с почти линейным увеличением риска смерти от инсульта. Однако на практике только немногие пациенты могут уменьшить свой ИМТ до 22-25 кг/м<sup>2</sup>, но даже умеренное уменьшение ИМТ ассоциируется со снижением кардиоваскулярных ФР. Поэтому во многих руководствах рекомендуется на начальном этапе профилактики инсульта ставить целью снижение ИМТ на 5-10% [27]. При этом в настоящее время ожидается эффект использования новых средств безопасной модификации аппетита и пищевого поведения [10].

Для профилактики инсульта весьма эффективна коррекция диеты, при этом можно ожидать снижения массы тела на 5,5 кг; причем, половина этой величины удерживается в течение 3 лет после выполнения программы. При мультивариативном анализе результатов когортного исследования более 30 тысяч американцев 45 лет и старше выявлено, что преимущественно растительная диета ассоциируется с более низким риском инсульта (относительный риск, ОР= 0,71; p=0,005) [29]. Эта тенденция была ещё более выражена после учёта уровня образования, общего поступления энергии, курения и малоподвижного образа жизни. Пациенты, предпочитающие диету, принятую в южных штатах США, имели риск инсульта на 39% выше (ОР=1,39; p=0,09) по сравнению с людьми, придерживающихся преимущественно растительной диеты. Таким образом, изменение диеты может быть важным шагом в профилактике инсульта.

Установлено, что сочетание рациональной диеты с физическими нагрузками даёт наилучший результат [27]. Так, например, изменение способа приготовления пищи в комплексе с физическими нагрузками позволяло пациентам с ожирением снизить массу тела за 2 года в среднем на 7,4 кг. Однако наибольший вклад в уменьшение массы тела по сравнению с эффектом ограничения калорийности пищи вносят аэробные физические нагрузки сами по себе.

В проспективном когортном исследовании MORGEN, проведенном в Нидерландах [30], участвовало 1788 человек 20-65 лет без кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний к началу программы. В последующие 10-14 лет наблюдения испытуемым рекомендовалось по 3,5 и более часа в неделю кататься на велосипеде или заниматься доступными по возрасту спортивными играми, придерживаться Средиземноморской диеты, редко употреблять алкогольные напитки, не курить и спать ночью по 7 и более часов. Установлено, что у тех испытуемых, которые придерживались 4-х факторов ЗОЖ, кроме рекомендаций по сну, риск развития ИМ или инсульта был на 57% меньше, а риск фатальных исходов этих заболеваний по сравнению с теми, кто следовал только одному принципу ЗОЖ, или вообще ни одному, - на 67% меньше. Полноценный сон в дополнение к 4-м традиционным факторам ЗОЖ ассоциировался с 65-процентным меньшим риском кардио- и цереброваскулярных заболеваний, и на 83% меньшим риском их фатальных исходов. Модифицируемых причин инсомнии немало: пожилой возраст, нарушение гигиены сна, стрессогенные ситуации, интенсивные умственные и физические нагрузки поздно вечером, работа по скользящему графику, длительная работа с компьютером, шум (адаптация к нему никогда не бывает полной, он искажает структуру сна), некомфортная температура в помещении, включенное освещение в ночное время (способствует нарушению выработки мелатонина), употребление перед сном кофеин-содержащих и алкогольных напитков, табакокурение и другие.

Представляют интерес и новые сведения о доза-зависимом влиянии употребления чая на снижение риска инсульта. Мета-анализ данных, полученных в 9 исследованиях, проведенных в разных странах при участии 194965 человек, показал зависимость развития первичного инсульта от количества ежедневно выпиваемого чая [31]. Установлено, что у людей, выпивающих ежедневно  $\geq 3$  чашек зеленого или черного чая, риск развития ишемического инсульта был на 21% ниже, чем у тех, кто выпивал  $\leq 1$  чашки чая.

При мета-анализе 14 исследований, проведенных в разных странах на 513,8 тысячах человек в течение 11,5 лет, также выявлена обратная связь между потреблением чая и риском инсульта. Регулярные 3 чашки чая в день снижают риск, в основном, ишемического инсульта, на 13%. Этот эффект, с учётом того, что чай - это второй по популярности напиток в большинстве стран, в масштабах даже одной страны его влияние имеет большее значение [32]. В 13-летнем исследовании, проведенном в Японии на выборке в 82369 человек 45-74 лет, установлено, что для людей, выпивающих по 2-3 чашки зеленого чая в день, риск относительный риск инсульта составлял 0,86, а при употреблении 4 и более чашек



он был достоверно ниже (0,8), а в целом риск инсульта у японцев, ежедневно выпивающих достаточное количество зеленого чая, был на 20% ниже, чем у людей, не пьющих чай [33].

Проспективное когортное исследование случаев первичного инсульта, проведенное в Финляндии в течение 13,5 лет с участием 26556 мужчин-курильщиков 50-69 лет, показало, что с учётом возраста и сердечно-сосудистых ФР у индивидов, употребляющих чай или кофе, риск развития ишемического инсульта был достоверно ниже [34]. У мужчин, выпивающих  $\geq 2$  чашек чая в день, относительный риск инсульта в среднем составлял 0,79 ( $p=0,002$ ), что достоверно ниже, чем у не пьющих чай вообще или выпивающих  $< 2$  чашек чая в день. У индивидов, выпивающих  $\geq 8$  чашек кофе в день риск ишемического инсульта был ниже, чем у выпивающих  $< 2$  чашек кофе, и составлял 0,77 ( $p < 0,001$ ).

В обсервационном исследовании L.Shen с соавт. [32] наиболее выраженный протекторный эффект 3 чашек чая в день был выявлен у женщин, у лиц обоего пола, пьющих зеленый чай, и у японцев (по сравнению с европейцами). Наибольший риск инсульта независимо от расы отмечался у людей, регулярно пьющих чёрный чай (относительный риск, ОР=0,91). Когда в день выпивалось более 3 чашек чая в день, это ассоциировалось со снижением риска ишемического инсульта на 24%. Приём экстракта порошка зелёного чая способствует также коррекции содержания в крови глюкозы. Кроме того, включение зелёного чая в рацион питания приводит к снижению массы тела при ожирении и метаболическом синдроме и, тем самым, к снижению риска инсульта.

Отметим, что во всех цитируемых исследованиях фигурирует количество выпиваемых чашек чая, но ведь ёмкость чашек и крепость заварки сильно варьируют и на индивидуальном, и на популяционном уровне в зависимости от национальных и региональных обычаев. Поэтому лучше, считают L.Shen с соавт. [32], оценивать количество сухого чайного листа, которое берут для заварки, и другие варьирующие факторы, влияющие на качество чая, как например, длительность заваривания, добавление молока или сахара. Это даст возможность более точного установления протекторного эффекта разных сортов чая и разработки более обоснованных рекомендаций по включению чая в диету людей, входящих в группу риска по инульту.

Таким образом, употребление относительно больших объемов чая и даже кофе способствует снижению риска инсульта при старении, даже при наличии сердечно-сосудистых и поведенческих ФР. В основе такого эффекта лежат выраженные антиоксидантные свойства кофе и чая; кроме того, кофе повышает чувствительность к инсулину, а чай способствует оптимизации функции эндотелия и периферической вазодилатации. Большое число доказательных исследований связывает употребление чая, в том числе чёрного, со снижением риска АГ, атеросклероза и диабета, которые считаются сейчас главными ФР инсульта [1].

Защитное действие чая (в большей мере зелёного, чем чёрного) может быть следствием наличия в нём полифенольных компонентов, в частности катехинов. Именно катехины обладают протекторными свойствами, в том числе антиоксидантным, противовоспалительным, антигипертензивным, снижающим уровень циркулирующих ЛПНП, препятствующим эндотелиальной дисфункции.

Сухие листья зелёного чая содержат 30-42% катехинов, тогда как чёрного – всего 3-10%, поэтому разница в протекторном действии от инсульта зелёного и чёрного чая обоснована различием в их химическом составе [35]. Кроме того, для каждого сорта чая используются определённые листья чайного куста, каждый сорт чая производится по своей технологии (чёрный чай – полностью окисленный, зелёный – не окисленный, а улунг, сорт чёрного китайского чая, – частично окисленный); и даже одинаковые сорта чая в разных местностях отличаются вариациями в технологии. Это обуславливает неодинаковое воздействие чая на риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [31, 36]. Подмечено, что индивиды, пьющие много чая, более склонны вести здоровый образ жизни.

### Оценка индивидуального риска инсульта

Приведенные данные литературы свидетельствуют о том, что в комплексе противоинсультных мер приоритетными должны стать стратегии эффективной профилактики этого заболевания [22, 37]. Важность этого направления прозвучала и в интервью министра В.И.Скворцовой для Российской газеты в 2013 году. Профилактика остаётся более эффективным методом снижения повреждающих воздействий любого типа инсульта, так как возможности терапии для обратного развития неврологического дефицита весьма ограничены, и выжившие после инсульта пациенты требуют длительного врачебного наблюдения. Первичная профилактика инсульта – императив для предупреждения и смягчения этого тяжёлого заболевания. Она наиболее действенна, поскольку направлена на выявление и снижение числа ФР инсульта и их выраженности. Важнейшая задача – научиться управлять ФР инсульта. Хотя риск инсульта никогда не достигает нулевых значений, как можно более раннее его выявление ФР и начало их модификации в каждом конкретном случае может существенно уменьшить риск инсульта. Каждый человек должен знать присущие ему ФР инсульта, а через коррекцию образа жизни возможно уменьшить выявленные риски. Так, например, специалисты Национального института неврологических расстройств и инсульта (США) уверены, что можно предупредить до 80% инцидентов первичного инсульта. Ими были разработаны шкалы для оценки индивидуального риска инсульта по ряду ФР для мужчин и женщин 55-85 лет, и, в зависимости от суммарного балла, по ним можно определить прогноз заболеваемости инсультом на последующие 10 лет (табл. 1-3) [38].

Приведем пример расчета индивидуального риска инсульта для женщины 70 лет (+5 баллов), с САД на фоне лечения 150 мм рт.ст. (+7 баллов), без диабета (0 баллов), курящей сигареты (+3 балла), с фибрилляцией предсердий (+6 баллов) и с гипертрофией левого желудочка (+ 4 балла). Суммарный текущий риск инсульта равен 25 баллам. Прогнозируемый риск инсульта на последующие 10 лет составляет 71%. Если эта женщина прекратит курить (-3 балла) и снизит САД до 130 мм рт.ст. (-2 балла), то текущий риск инсульта составит 20 баллов, а прогнозируемый его риск на 10 лет уменьшится на 34% и составит 37%. Таким образом, только следование одному из требований ЗОЖ (не курить) в сочетании со снижением САД может существенно уменьшить текущий и прогнозируемый риск инсульта у пожилой женщины.



Таблица 1

**Риск первичного инсульта в баллах у мужчин в зависимости от выраженности его ФР**

Баллы	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
Факторы риска											
Возраст, лет	55-56	57-59	60-62	63-65	66-68	69-72	73-75	76-78	79-81	83-84	85
САД (нелеченное)	97-105	106-115	116-125	126-135	136-145	146-155	156-165	166-175	176-185	186-195	196-205
САД (леченное)	97-105	106-112	113-117	118-123	124-129	130-135	136-142	143-150	151-161	162-176	177-205
Диабет	Нет		Да								
Курение сигарет	Нет			Да							
Заболевания ССС	Нет				Да						
Фибрилляция предсердий	Нет				Да						
Гипертрофия ЛЖ	Нет					Да					

Таблица 2

**Риск первичного инсульта в баллах у женщин в зависимости от выраженности его ФР**

Баллы	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
Факторы риска											
Возраст, лет	55-56	57-59	60-62	63-64	65-67	68-70	71-73	74-76	77-78	79-81	82-84
САД (нелеченное)		95-106	107-118	119-130	131-143	144-155	156-167	168-180	181-192	193-204	205-216
САД (леченное)		95-106	107-113	118-123	124-129	130-135	136-142	143-150	151-161	162-176	177-205
Диабет	Нет			Да							
Курение сигарет	Нет			Да							
Заболевания ССС	Нет		Да								
Фибрилляция предсердий	Нет						Да				
Гипертрофия ЛЖ	Нет				Да						

Таблица 3

**Индивидуальный 10-летний прогноз первичного инсульта в процентах у мужчин и женщин в зависимости от величин его суммарного риска в баллах**

Мужчины		Женщины	
Индивидуальные суммарные баллы риска инсульта	10-летний прогноз риска инсульта	Индивидуальные суммарные баллы риска инсульта	10-летний прогноз риска инсульта
1	2	3	4
1	3%	1	1%
2	3%	2	1%
3	4%	3	2%
4	4%	4	2%



1	2	3	4
5	5%	5	2%
6	5%	6	3%
7	6%	7	4%
8	7%	8	4%
9	8%	9	5%
10	10%	10	6%
11	11%	11	8%
12	13%	12	9%
13	15%	13	11%
14	17%	14	13%
15	20%	15	16%
16	22%	16	19%
17	26%	17	23%
18	29%	18	27%
19	33%	19	32%
20	37%	20	37%
21	42%	21	43%
22	47%	22	50%
23	52%	23	57%
24	57%	24	64%
25	63%	25	71%
26	68%	26	78%
27	74%	27	84%
28	79%		
29	84%		
30	88%		

Приведенные здесь шкалы основаны на ограниченном числе ФР инсульта. В другие шкалы для оценки риска инсульта включено больше ФР, но перегрузка оценочных шкал сильно затруднит скрининг на этапе первичной профилактики, и многофакторные шкалы вряд ли улучшат программы профилактики. Интерес представляет одно из последних когортных многоцентровых исследований, в котором выявлена возможность производить отдельный прогноз ишемического и геморрагического инсульта по величине соотношения содержания общего холестерина и ЛПВП: при высоких показателях этого соотношения у людей 54-71 года достоверно повышен риск ишемического инсульта, но снижен риск геморрагического инсульта ( $p < 0,001$ ) [39]. Отдельный прогноз можно получить и при соблюдении пациентами различных принципов ЗОЖ [40]. Однако простой, универсальной прогностической шкалы пока что не существует; каждая шкала имеет свои ограничения.

В заключение отметим следующее. При составлении программ первичной профилактики инсульта предпочтение, судя по всему, должно отдаваться комплексным воздействиям, что обусловлено системными изменения-

ми в организме под влиянием многих ФР и коморбидными состояниями, характерными для пожилых и старых людей. Важную роль в профилактике инсульта играет соблюдение принципов ЗОЖ (адекватные физические нагрузки, рациональное питание, поддержание нормальных величин ИМТ, отказ от курения, ограниченное потребление алкоголя, психологическая комфортность, полноценный сон, употребление достаточного количества зеленого чая).

С сожалением констатируем, что в большинстве случаев приходится сталкиваться с нежеланием людей, особенно молодых, когда это наиболее целесообразно, приложить минимальные усилия для снижения у них риска цереброваскулярных заболеваний. Кроме того, без организованной просветительской деятельности среди населения трудно ожидать ощутимых успехов в повышении эффективности первичной профилактики инсульта, причём, путь от современных знаний к практике должен быть максимально коротким. Упреждающее выявление, оценка и модификация ФР инсульта – это эффективный путь снижения заболеваемости им.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for health care professionals from American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2011. Vol. 42. No. 2. P. 517-584.
2. Addo J., Ayerbe L., Mohan K.M., et al. Socioeconomic status and stroke // *Stroke*. 2012. Vol. 43. P. 1186-1191.
3. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J., et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for health care professionals from the American heart association / American stroke association // *Stroke*. 2011. Vol. 42. P. 227-276.
4. Bushnell Ch., McCullough L.D., Awad I.A., et al. AHA/ASA Guideline. Guidelines for prevention of stroke in women // *Stroke*. 2014. Vol. 45. P. 1545-1588.
5. von Sarnowski B., Putaala J., Grittner U., et al. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic stroke attack in young adults. Fabry patients study // *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 119-125.
6. O'Donnell M.J., Denis X., Liu L., et al. Risk factors for ischemic and haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet*. 2010. Vol. 376. No. 9735. P. 112-123.
7. Mostofsky E., Laier E., Levitant E.B., et al. Physical activity and onset of acute ischemic stroke/ The stroke onset study // *Amer. J. Epidemiol.* 2011. Vol. 173. P. 330-336.
8. Vemmos K., Ntaios G., Spengos K., et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox // *Stroke*. 2011. Vol. 42. P. 30-36.
9. Davis A.P., Billings M.E., Longstreth W.T., Khot S.P. Early diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea after stroke // *Neural Clin. Pract.* June 2013. Vol. 3. No. 3. P. 192-201.
10. Kernan W.N., Inzucchi S.E., Sawan C., et al. Obesity. A stubbornly obvious target for stroke prevention // *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 278-286.
11. Pezzini A., Grassi M., Paciaroni M., et al. Obesity and risk of intracerebral hemorrhage. The multicenter study on cerebral hemorrhage in Italy // *Stroke*. 2013. Vol. 44. No. 6. P. 1584-1589.
12. Zhang Y., Tuomilehto J., Jousilahti P., et al. Lifestyle factors and antihypertensive treatment impact on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke // *Hypertension*. 2012. Vol. 60. P. 906-912.
13. Brainin M., Dachenhausen A. Psychosocial distress, an underinvestigated factor for stroke // *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 305-306.
14. Henderson K.M., Clark C.J., Lewis T.T., et al. Psychosocial distress and stroke risk in older adults // *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 367-372.
15. Bergh C., Udumyan R., Fall K., et al. Stress resilience in male adolescents and subsequent stroke risk: cohort study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. <http://jnnp.bmj.com/content/early/2014/03/28/jnnp-2013-307-485.full>.
16. Sorensen M., Hvidberg M., Andersen Z.J., et al. Road traffic noise and stroke: a prospective cohort study // *Europ. Heart J.* 2011. Vol. 32. No. 6. P. 737-744.
17. Kelly-Irwing M., Mulot S., Inamo J., et al. Improving stroke prevention in French West Indies: limits to lay knowledge of risk factors // *Stroke*. 2010. Vol. 41. P. 2637-2644.
18. Reimers C.D., Knapp G., Reimers A.K. Exercise and stroke prophylaxis // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009. Vol. 106. No. 44. P. 715-721.
19. Sattelmair J.R., Kurth T., Buring J.E., Lee I-Min. Physical activity and risk of stroke in women // *Stroke*. 2010 June. Vol. 41. No. 6. P. 1243-1250.
20. McDonnell M., Hiller S.L., Hocker S.P., et al. Physical activity frequency and risk of incident stroke in a National US study of blacks and whites // *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 2519-2524.
21. Goldstein L.B. Physical activity and the risk of stroke // *Expert Rev. Neurother.* 2010. Vol. 10. No. 8. P. 1263-1265.
22. Gallanagh S., Quinn T.J., Alexander J., Walters M.R. Physical activity in the prevention and treatment of stroke // *ISRN Neurology*. Vol. 2011. Article ID 953818. 10 p.
23. Deplanque D., Masse I., Libersa C., et al. Previous leisure-time physical activity dose dependently decreases ischemic stroke severity // *Stroke Res. Treat.* 2012. 2012: 614925.
24. Williams P.T. Reduction in incident stroke risk with vigorous physical activity. Evidence from 7,7-year follow-up on the National Runner's Health Study // *Stroke*. 2009 May. Vol. 40. No. 5. P. 1921-1923.
25. Chiuve S.E., Rexrode K.M., Spiegelman D., et al. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle // *Circulation*. 2008. Vol. 118. P. 947-954.
26. Zhang Q., Zhu Y., Gao X., et al. Ideal cardiovascular health metrics and the risk of ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke // *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 2451-2456.
27. Leblanc E.S., O'Connor E., Whitlock E.P., et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 155. P. 434-447.
28. Moyer V.A. Screening and management of obesity in adults: US Preventive Service Task Force Recommendation Statement // *Ann. Intern. Med.* 2012. Vol. 157. P. 373-378.
29. Judd S.E., Gutiérrez O.M., Newby P.K., et al. Dietary patterns are associated with incident stroke and contribute to excess risk of stroke in black Americans // *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 3305-3311.
30. Hoevenaer-Blom M.P., Spijkerman A., Kromhout D., Verschuren M. Sufficient sleep duration contributes to lower cardiovascular disease risk in addition to four traditional lifestyle factors: P the MORGEN study // *Europ. J. Preventive Cardiol.* 2013 July 3. Doi: 10.1177/204748731349357.
31. Arab L., Liu W., Elashoff D. Green and black tea consumption and risk of stroke: a meta-analysis // *Stroke*. 2009. Vol. 40. No. 5. P. 1786-1792.
32. Shen Li, Song L.-G., Ma H., et al. Tea consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2012. Vol. 13. No. 8. P. 652-662.
33. Kokubo Y., Iso H., Saito I., et al. The impact of green tea and coffee consumption on the reduced risk of stroke incidence in Japanese population: the Japan public health center-based study cohort // *Stroke*. 2013 May. Vol. 44. No. 5. P. 1369-1374.
34. Larsson S.C., Männistö S., Virtanen M.J., et al. Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers // *Stroke*. 2008. Vol. 39. No. 6. P. 1681-1687.
35. Ras R.T., Zock P.L., Draijer R. Tea consumption enhances endothelial-dependent vasodilation; a meta-analysis // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. No. 3. P. e16974.
36. Bahorum T., Luximon-Ramma A., Neegheen-Bhujum V.S., et al. The effect of black tea on risk factors of cardiovascular disease in a normal population // *Prev. Med.* 2012. Vol. 54 (Suppl.). S98-S102.
37. Mitka M. Lifestyle changes key to cut stroke risk: guidelines place emergency physicians on front line // *JAMA*. 2011. Vol. 305. P. 551-552.
38. Brain Basics: Preventive Stroke / <http://www.ninds.nih.gov/disorders/stroke/preventing-stroke.htm> / Jan. 2011.
39. Ferket B.S., van Kempen R.J.H., Wieberdink R.G., et al. Separate prediction of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke // *Neurology*. May 20, 2014. Vol. 82. No. 20. P. 1804-1812.
40. Zhang Y., Tuomilehto J., Jousilahti P., et al. Lifestyle factors impact on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke // *Arch. Intern. Med.* 2011. Vol. 171. P. 1811-1818.



**З.А. Гончарова, И.В. Черникова, Е.А. Рабаданова, Х.И. Хадзиева**

## **СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра нервных болезней и нейрохирургии, кафедра неврологии и нейрохирургии  
с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: a\_a\_b@bk.ru*

Необходимость изучения болезни Паркинсона (БП) обусловлена ростом числа пожилых людей в современной популяции развитых стран и как следствие увеличением превалентности заболевания. В клинической практике велик процент гиподиагностики БП. Ранняя диагностика, в том числе знание критериев постановки диагноза, современных методов нейровизуализации, дают возможность проводить дифференциальную диагностику нозологических форм паркинсонизма, что, в свою очередь, поможет практикующим врачам в постановке правильного диагноза и назначении соответствующего лечения.

*Ключевые слова:* болезнь Паркинсона, эпидемиология, клинические критерии, методы нейровизуализации.

**Z.A. Goncharova, I.V. Chernikova, E.A. Rabadanova, H.I. Hadzieva**

## **MODERN EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AND EARLY DETECTION OF PARKINSON'S DISEASE**

*Rostov State Medical University,  
Department of Neurology and Neurosurgery, Department of Neurology  
and Neurosurgery with courses manual therapy and reflexology.  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: a\_a\_b@bk.ru*

The necessity of study of Parkinson's disease (PD) is caused by the increasing number of elderly people in the modern population in developed countries, and, as a result, growing of prevalence number. In clinical practice high percentage of hypodiagnosis of PD. Diagnostic of PD – particularly in its early stages, knowledge of the diagnostic criteria, modern neurovisualisation methods, allowed to differentiate PD with parkinsonism and to make accurate diagnose and to administrate correct treatment.

*Key words:* Parkinson's disease, epidemiology, clinical criteria, neurovisualisation methods.

**Б**ольше болезнь Паркинсона (БП) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит постепенная гибель нигростриарных нейронов. В настоящее время диагностика БП остается серьезной проблемой в неврологии, особенно на ранних стадиях заболевания. До сих пор не существует специфических инструментальных и лабораторных маркеров этой болезни, диагноз ставится на основании клинических признаков. Поэтому необходима специальная подготовка врачей-неврологов в диагностике БП.

### **Эпидемиология**

Большое значение в изучении редких заболеваний имеет эпидемиология неинфекционных болезней, которая позволяет выявить причины и условия возникновения, закономерности и особенности распространения болезней среди людей, разрабатывает меры профилактики и борьбы с заболеваемостью.

Основными эпидемиологическими показателями являются распространенность, заболеваемость, смертность, инвалидность. Распространенность – общее число



больных, страдающих данным заболеванием в определенный момент времени (число случаев на 100 000 человек). Распространенность зависит от заболеваемости, смертности и миграционных процессов. Число новых случаев заболевания в популяции в фиксированный период времени (обычно за 1 год) называют заболеваемостью.

Наиболее точный метод определения эпидемиологических показателей - сплошное (door-to-door) исследование, но вместе с тем данный метод и наиболее сложный, затратный, а также требует высокого доверия населения к исследователям, осуществляющим подомовой обход. Данный метод основан на скрининге всего населения конкретного региона с последующим уточнением и подтверждением диагноза. Он позволяет выявить еще не диагностированные случаи на ранних стадиях. Но так как этот вид исследования трудоемок в проведении, количество таких исследований невелико. В последнее время ученые оценивают обращаемость в медицинские учреждения, но в этом случае эпидемиологические показатели (распространенность и заболеваемость) зависят от активности населения, квалификации врача-специалиста и других факторов и нередко бывают занижены. Важным условием для выполнения эпидемиологических исследований является стандартизация методов в различных регионах, во времени.

БП занимает первое место в структуре паркинсонизма. На ее долю приходится 60-80% всех случаев паркинсонизма. С возрастом показатели распространенности и заболеваемости неуклонно растут [1].

Исходя из усредненных показателей распространенности, в настоящее время в мире от БП страдают примерно 5 млн человек. По данным литературы [1,2], самые низкие показатели отмечаются в Эфиопии - 7, Танзании - 20, Ливии - 31,4, Нигерии - 58-67 на 100 000 населения, что объясняется, по-видимому, меньшей генетической предрасположенностью негроидной расы. В Европе средняя распространенность БП значительно выше и составляет 108-257 случаев на 100 000 населения. Диапазон общей заболеваемости на 100 000 населения в год составляет от 1,5 случаев в Китае до 326 случаев в возрастной группе старше 60 лет в Италии, по данным исследований с наиболее строгой методологией - от 10 до 20 на 100 000 населения в год.

Распространенность БП напрямую связана с возрастом. В старшей возрастной группе (более 65 лет) показатель увеличивается в 6 - 10 раз и составляет 1289 - 1500 на 100 000 населения. Среди лиц старше 60 лет распространенность БП достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет - 4%. Исследование, проведенное в Испании, показало, что в возрастной группе 80-84 года распространенность составила 3,2%, а среди более молодых пациентов - 1,5-1,9% [3]. Распространенность БП в возрасте старше 90 лет снижается (871,5 на 100 000 населения) [4]. С учетом увеличения доли пожилых людей, а также улучшения медицинской помощи больным БП в ближайшие 20-30 лет следует ожидать роста распространенности заболевания. Предполагается, что общая численность больных БП возрастет с 4,1 млн. в 2005 г. до 8,7 млн в 2030 г. [3]. У лиц старше 70 лет заболеваемость достигает 55 на 100 000 в год, а у лиц старше 85 лет - 220-304 на 100 000 в год [5].

Распространенность БП различается не только на различных континентах, но даже в пределах одной страны, что определяется, по-видимому, генетическими факторами, влиянием окружающей среды, методологией и дизай-

ном исследования. В нашей стране единственное крупное исследование паркинсонизма проводилось в СССР с 1969 год по 1971 г. выборочно в 6 городах разных географических зон. За последние 10 лет в различных регионах Российской Федерации осуществлено около 10 исследований, лишь одно сплошное эпидемиологическое исследование в Солнечногорском районе Московской области, остальные исследования проводились по обращаемости. В Ростовской области подобного исследования не проводилось.

Проведенные исследования выявили довольно большой разброс показателей распространенности (от 54,8 до 139,9 на 100 000 населения) и заболеваемости (8,6-16,3 на 100 000 населения в год). Наиболее высокие показатели распространенности 139,3 в Солнечногорском районе Московской области и 129 в Нижнем Новгороде случаев на 100 000 населения [4]. Эти результаты получены в сплошных исследованиях, в которых учитывались не только пациенты, которым не был поставлен правильный диагноз при обращении к врачу, но и те, кто еще не обращался к врачу.

По данным большинства исследований, заболеваемость БП у мужчин выше, чем у женщин, в 1,5 - 2 раза [6]. Однако в Италии в 1987 г. распространенность заболевания среди женщин (219,05 на 100 000 населения) значительно превышала данный показатель среди мужчин (160,17 на 100 000 населения). В Японии распространенность среди женщин составила 91,0, а среди мужчин - 61,3 на 100 000 населения [1,7]. Таким образом, вопрос о зависимости распространенности БП от пола остается спорным.

Показатели смертности среди пациентов БП в среднем в 2 раза выше, чем в той же возрастной группе населения без таковой. Наиболее частая причина смерти - пневмония (является причиной смерти в 45 раз чаще, чем в среднем по популяции), которая в большинстве случаев носит гипостатический характер. Также среди других причин смерти часто встречаются инсульты, инфаркты миокарда, онкологические заболевания [1].

### Этиология и патогенез

БП относится к заболеваниям, проявляющимся расстройствами движений. Патологической основой паркинсонизма является чрезмерная тормозная активность базальных ганглиев, возникающая вследствие их дофаминергической денервации, что приводит к подавлению двигательных отделов коры и развитию акинезии.

Несмотря на прогресс в изучении данной нозологии, механизмы нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона еще непонятны. Рассматривается целый каскад нарушений, включающий в себя окислительный стресс, нарушение функций митохондрий, эксайтотоксичность, генетические факторы, воздействие факторов окружающей среды, старение [8,9,10].

Свыше 90% всех случаев БП являются спорадическими, на долю наследственно-семейных форм заболевания приходится по разным авторам не более 5-10% [11]. Генетическая предрасположенность обусловлена мутациями генов. В конечном итоге это приводит либо к утрате белков, необходимых для нормального функционирования нейронов, либо к появлению и накоплению агрегированных белков, оказывающих токсическое влияние на нейроны. Так, мутации в генах  $\alpha$ -синуклеина, паркина и



убиквинтин карбоксил – терминальной гидролазы могут приводить к развитию БП [12,13].

Одними из внешних факторов, которые могут играть важную роль в этиологии БП, являются гербициды и пестициды. Метаанализ 19 эпидемиологических исследований, выполненных в Европе, Северной Америке, Азии, выявил увеличение риска БП при контакте с пестицидами [2]. Повышение риска БП под влиянием гербицидов и пестицидов может зависеть от их дозы и быть опосредова-

но нарушением функции митохондрий либо изменением конформации и агрегацией  $\alpha$ -синуклеина [14].

Существуют определенные факторы риска, которые представляют собой индивидуальные особенности организма или определенные внешние воздействия, увеличивающие вероятность возникновения заболевания. Различные эпидемиологические исследования выявили факторы риска БП, представленные в табл. 1 [6,11,12,2].

Таблица 1

### Факторы, влияющие на риск заболевания БП

Факторы риска	Снижают риск	Повышают риск
Доказанные	Курение Употребление кофе	Возраст Семейный анамнез Мужской пол
Вероятные	Высокий уровень уратов Высокая физическая активность Высокий уровень холестерина	Гербициды и пестициды
Возможные	Высокое потребление с пищей витамина Е Длительный прием НПВС, статинов, антагонистов кальция Сахарный диабет? Алкоголь	Оофорэктомия Тяжелые металлы Рыжий цвет волос Повторные ЧМТ Воздействие электромагнитных полей Высокое потребление животных жиров и молочных продуктов Избыточный вес Работа учителем или медработником

Как видно из таблицы 1, существуют факторы риска и защитные факторы развития БП. Однако, маловероятно, что к развитию БП приводит только один фактор. Скорее всего, на развитие БП влияет комбинация нескольких факторов, как протективных, так и провоцирующих риск данной патологии.

### Клиника

Установлено, что моторные симптомы заболевания появляются только тогда, когда погибает 50-80% дофаминергических нейронов черной субстанции. Продолжительность доклинической стадии БП составляет от 3 до 6 лет [15]. Она проявляется, как правило, немоторными симптомами (нарушение обоняния, запоры, депрессия, расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз, болевые синдромы). В связи с этим говорят о «премоторной» стадии БП. Однако отсутствие специфических симптомов делает клиническую диагностику БП на «премоторной стадии» практически невозможной. Таким образом, лечение начинается только тогда, когда уже погибла большая часть дофаминергических нейронов (основные мишени на которые направлено лечение). В связи с этим необходимо разработать доклиническую диагностику, что возможно позволило бы, начав превентивное лечение на начальных этапах гибели нейронов, сохранить их большую часть. В результате уровень гибели нейронов, при котором появляются моторные симптомы, наступит намного позже, благодаря этому инвалидизация больных БП сведется к минимуму.

Классические двигательные проявления БП - гипокинезия, ригидность, тремор покоя – вызваны дегенерацией дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции и возникающим вследствие этого дефицитом дофамина в стриатуме. Что касается постуральной неустойчивости, то до настоящего времени единой точки зрения относительно механизмов ее развития нет. Существуют различные гипотезы ее развития: нарушение программирования подготовительных установочных позных реакций вследствие поражения базальных ганглиев; наличие ригидности, акинезии и временной задержки корригирующих движений в голеностопном суставе; вовлечение в патологический процесс с биохимической точки зрения норадренергических структур [16].

Двигательные нарушения. Ядром клинической картины болезни Паркинсона является классическая триада симптомов: гипокинезия (базовый критерий диагностики), ригидность, тремор покоя. Обычно заболевание начинается с тугоподвижности, неловкости, дрожания одной из конечностей. В последующем симптомы неуклонно генерализуются, появляясь в ипсилатеральной конечности (стадия гемипаркинсонизма длится от нескольких месяцев до нескольких лет), аксиальных отделах (голова, шея, туловище) и контралатеральных конечностях. Тем не менее, симптоматика в большинстве случаев асимметрична, преобладая на стороне дебюта.

Гипокинезия проявляется гипомимией, редким морганием. Речь становится медленной, тихой не выразительной, «затухающей», ответы становятся лаконичными. Письмо медленное, микрография, почерк становится не-



разборчивым. Утрачиваются физиологические синкинезии, в частности, содружественные движения руками при ходьбе. Походка медленная, шаркающая, семенящая, появляются пропуски (после остановки, больной делает несколько шагов вперед).

Ригидность характеризуется повышением мышечного тонуса по пластическому типу (тонус повышен уже в начальной фазе движения, сохраняется в процессе всего движения, нарастает от движения к движению), по типу «зубчатого колеса», поза «просителя».

Тремор покоя – классический вариант тремора при БП. Тремор мелкоамплитудный, манифестирует обычно с одной стороны, преимущественно в руках, по типу «счета монет», «скатывания пилюль». Усиливается при эмоциональных нагрузках и исчезает во сне и, как правило, при движениях. Дистальные мышцы вовлекаются в гиперкинез больше, чем проксимальные. Однако встречается вариант сочетания тремора покоя с постурально-кинети́ческим тремором той же частоты (4-6 Гц), а в некоторых случаях и с более высокой частотой (до 9 Гц) [17], что в свою очередь может затруднять диагностику на ранних этапах.

Но помимо моторных симптомов в клинической картине болезни Паркинсона присутствуют и **немоторные симптомы (НМС)**: вегетативные, психические, диссомнические, сенсорные и некоторые другие нарушения. По мере прогрессирования заболевания некоторые из них приобретают доминирующее клиническое значение, оказывая негативное влияние на пациентов, приводя к их инвалидизации и сокращая продолжительность жизни. Более того, в ряде исследований продемонстрировано, что НМС ухудшают качество жизни пациентов с БП в большей степени, чем моторные проявления заболевания. Клиническое разнообразие НМС, высокая частота, значимое влияние на качество жизни пациентов и их близких делают эту проблему особенно актуальной [18]. Большинство немоторных проявлений появляются и нарастают по мере прогрессирования заболевания.

Аффективные нарушения включают депрессию (примерно у половины больных), тревогу, апатию, обсессивно-компульсивный синдром. Эти синдромы чаще всего возникают как осложнение дофаминергической терапии и могут регрессировать после их коррекции, но в их основе лежит денервация прилежащего ядра вследствие поражения мезолимбической системы.

Психотические нарушения включают: галлюцинации (зрительные, слуховые, тактильные, обонятельные), иллюзии, бред, делирий. Хотя психотические нарушения в большинстве случаев провоцируются приемом противопаркинсонических средств, предрасположенность к ним зависит от поражения височно-лимбических структур и их лобных проекций [19].

Нарушения сна представлены в виде инсомний, парасомний, гиперсомний. Клинически наиболее значимые вегетативные нарушения при БП связаны с дисфункцией сердечно-сосудистой (ортостатическая гипотензия, нарушение вариабельности сердечного ритма), пищеварительной (запоры, гастропарезы), мочеполовой систем (гиперактивный мочевой пузырь, сексуальная дисфункция). Развитие вегетативных нарушений связано как с вовлечением центральных вегетативных структур, так и периферических вегетативных волокон.

К сенсорным расстройствам при БП можно отнести нарушение обоняния, вкуса и соматосенсорные расстрой-

ства (боль, парестезии). Значительно облегчает выявление немоторных симптомов специальные шкалы: Шкала немоторных симптомов (NMS) и опросник немоторных симптомов (NMSQuest) [20].

Тем не менее, через несколько лет после начала заболевания у подавляющего большинства больных изменяется реакция на препараты леводопы – снижается длительность действия разовой дозы, появляются резкие колебания в состоянии больного (моторные флуктуации) и дискинезии, которые оказывают неблагоприятное влияние на жизнедеятельность пациента.

### Классификация

Классификация болезни Паркинсона проводится по форме, стадии и темпу прогрессирования заболевания.

Формы заболевания. В зависимости от преобладания в клинической картине того или иного симптома выделяют следующие формы: смешанную (акинетико-ригидно-дрожательную), акинетико-ригидную и дрожательную формы. Смешанная форма выявляется в 60-70% случаев болезни Паркинсона, акинетико-ригидная – в 15-20% случаев болезни Паркинсона, дрожательная – в 5-10% случаев болезни Паркинсона. По мере прогрессирования заболевания его форма может меняться.

Стадии заболевания. общепризнанной является классификация стадий болезни Паркинсона, предложенная Hoehn и Yahr (1967). В классическом варианте описывается 5 стадий заболевания, но впоследствии шкалу модифицировали, добавив ее стадиями 0, 1,5, 2,5

Стадия 0 – Нет признаков заболевания.

Стадия 1 – Односторонние проявления заболевания.

Стадия 1,5 – Симптоматика проявляется на одной из конечностей и туловище.

Стадия 2 – Двустороннее заболевание без постуральной неустойчивости.

Стадия 2,5 – Двусторонние проявления с постуральной неустойчивостью. Больной способен преодолеть инерцию движения, вызванную толчком.

Стадия 3 – Умеренно выраженная постуральная неустойчивость, возможно самостоятельное передвижение

Стадия 4 – Значительная утрата двигательной активности, пациент не в состоянии передвигаться без посторонней помощи.

Стадия 5 – В отсутствие посторонней помощи пациент прикован к постели или инвалидному креслу.

Темп прогрессирования. Выделяют три варианта темпа прогрессирования болезни Паркинсона (при условии адекватного лечения):

1) быстрый темп прогрессирования, при котором смена стадий заболевания (первая → вторая или вторая → третья) происходит в течение 2-х или менее лет;

2) умеренный темп прогрессирования, при котором смена стадий происходит более чем за 2 года, но не более чем за 5 лет;

3) медленный темп прогрессирования со сменой стадий более чем через 5 лет.

Для оценки тяжести симптомов в клинических исследованиях используется унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (UPDRS). Она состоит из четырех разделов: 1. мышление, поведение, настроение, 2. повседневная деятельность, 3. движение и 4. осложнения лечения. Все эти показатели оцениваются во время собеседования. Полученные результаты могут служить для оценки динамики течения заболевания, результатов лечения.



### Диагностика

По данным нескольких исследований, БП остается нераспознанной примерно в 10-20% случаев [20]. Пациенты с нераспознанной БП обычно фигурируют в медицинских документах под другими диагнозами, и лишь патоморфологическое исследование обнаруживает ошибку. С другой стороны, примерно в 25% случаев имеет место обратная тенденция – ложноположительная диагностика БП [21].

Для удобства диагностики БП создана специальная система диагностики, она проводится в два этапа. На пер-

вом этапе ставят синдромальный диагноз паркинсонизма, дифференцируя его с внешне сходными состояниями, в том числе эссенциальным тремором, аффективными нарушениями (апатия, депрессия, абулия), паратонией, истерией, апраксией ходьбы (лобной дисбазией) при сосудистых поражениях головного мозга или гидроцефалии, гипотиреозом.

Второй этап предполагает установление нозологического диагноза паркинсонизма и дифференциальную диагностику болезни Паркинсона с другими заболеваниями, вызывающими паркинсонизм (табл. 2) [22].

Таблица 2

### Заболевания, вызывающие синдром паркинсонизма

Нозологическая категория	Основные нозологические формы	Код МКБ-10
Первичный паркинсонизм	Болезнь Паркинсона Аутосомно-рецессивный юношеский паркинсонизм	G20 G23.8
Вторичный (симптоматический) паркинсонизм	Лекарственный паркинсонизм Посттравматический паркинсонизм Токсический паркинсонизм Постэнцефалитический паркинсонизм Паркинсонизм при других нейроинфекциях Паркинсонизм при гидроцефалии Сосудистый паркинсонизм Постгипоксический паркинсонизм Паркинсонизм при других заболеваниях	G21.1 G21.2 G21.2 G21.3 G22* G21.8/G22* G21.8/G22* G21.8/G22* G22*
Паркинсонизм при других дегенеративных заболеваниях ЦНС (паркинсонизм-плюс)	<i>Преимущественно спорадические формы</i> Мультисистемная атрофия Прогрессирующий надъядерный паралич Болезнь диффузных телец Леви Кортикобазальная дегенерация Гемипаркинсонизм-гемиатрофия Болезнь Альцгеймера Болезнь Крейтцфельдта-Якоба <i>Наследственные формы</i> Болезнь Гентингтона Спиноцеребеллярные дегенерации Болезнь Галлервордена-Шпатца Гепатолентикулярная дегенерация Паллидарные дегенерации Семейная кальцификация базальных ганглиев Нейроакантоцитоз Дистония – паркинсонизм (ДОФА-чувствительные, с быстрым началом, сцепленная с X-хромосомой)	G23.2/G90.3 G23.1 G23.8 G23.8 G23.8 G23.8 G30†/G22* A81.0†/G22*  G10 G11.2 G23.0 E83.0 G23.8 G23.8 G23.8 G23.8 G24.1/G24.2

В настоящее время для клинической диагностики болезни Паркинсона чаще всего используют критерии банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании:

**Шаг 1.** Диагностика синдрома паркинсонизма. Гипокинезия в сочетании не менее чем с одним из следующих симптомов:

- (а) Мышечная ригидность.
- (б) Тремор покоя 4-6 Гц.
- (в) Постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми или проприоцептивными нарушениями.

**Шаг 2.** Критерии исключения болезни Паркинсона:

- Повторные инсульты в анамнезе со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма.
- Повторные черепно-мозговые травмы в анамнезе.
- Энцефалит в анамнезе.
- Окулогирные кризы.
- Лечение нейролептиками на момент появления симптомов.
- Семейный характер заболевания (более 1 родственника с аналогичным заболеванием).
- Наличие длительной ремиссии.
- Строго односторонняя симптоматика более 3 лет.



- Паралич зрачка вниз.
  - Ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность.
  - Мозжечковые знаки.
  - Рано развивающаяся деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса.
  - Симптом Бабинского.
  - Наличие атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии на компьютерной томографии.
  - Отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (при исключении мальабсорбции).
  - Контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм.
- Шаг 3. Критерии, подтверждающие диагноз болезни Паркинсона (не менее 3):
- Одностороннее начало.
  - Тремор покоя.
  - Прогрессирующее течение.
  - Сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне.
  - Высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70-100%).
  - Выраженные хореоформные дискинезии, индуцированные леводопой.
  - Сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более.
  - Течение заболевания в течение 10 лет и более.

### Методы нейровизуализации

Трудности верификации диагноза создают предпосылки для низкой выявляемости новых случаев БП. Однако современные методы нейровизуализации дают возможность проводить дифференциальную диагностику некоторых нозологических форм паркинсонизма. Сложность дифференциальной диагностики БП (особенно в дебюте болезни), а также необходимость диагностики доклинических стадий требуют поиска информативных инструментальных методов исследования. Дальнейшее развитие и совершенствование нейровизуализации позволит не только изучить структуру, но и функциональное состояние мозга, что может быть полезным в диагностике БП, а также в прогнозировании течения болезни Паркинсона, эффективности различных методов лечения.

Транскраниальная сонография (ТКС). Обнаружение гиперэхогенности черной субстанции среднего мозга было установлено в 92% случаев вероятной БП, однако за 5 лет наблюдения за пациентами с БП изменений эхогенности в черной субстанции обнаружено не было, следовательно данный признак не отражает степень тяжести болезни [23]. Полагают, что ТКС может быть использована как скрининговый метод для диагностики самых ранних стадий болезни, когда клинические симптомы не позволяют поставить вероятный диагноз (премораторная стадия). Преимуществами метода ТКС являются неинвазивность, широкая доступность в клинической практике, короткое время и относительно невысокая стоимость исследования, возможность проведения неограниченного количества исследований без риска для здоровья пациента. Кроме того, ТКС не зависит от двигательной активности пациентов. Однако методика имеет определенные ограничения, основным из которых является зависимость от качества височного УЗ-окна: у некоторых обследуемых по причине ограничения проникновения УЗ-лучей через

костный барьер получаемые изображения не позволяют с уверенностью оценить структуры головного мозга. Так, у 5—10% людей европеоидной расы невозможна оценка структур среднего мозга, а в 10-20% — базальных ганглиев; у людей азиатского происхождения акустическое окно отсутствует в 15—60% случаев [24,25]. Качество получаемых изображений также напрямую зависит от класса УЗ-прибора. Для детальной визуализации небольших структур головного мозга необходимы системы последнего поколения (экспертного класса), позволяющие получать серошкальные изображения высокого разрешения. Кроме того, методика проведения ТКС и интерпретация результатов зависят от квалификации специалиста, проводящего исследование [24,25].

Магнитно-резонансная томография играет важную роль в дифференциальной диагностике БП с заболеваниями, вызывающими вторичный паркинсонизм – опухолью, субдуральными гематомами, сосудистым поражением мозга, гидроцефалией и другими. В случае появления психических нарушений МРТ-исследование является обязательным, так как оно позволит исключить объемное образование головного мозга. При БП может обнаружиться сужение компактной части черной субстанции, расположенной в среднем мозге. В норме она отделяет *pars reticulata* от красного ядра и изоинтенсивна белому веществу мозга. При БП темные черное вещество и красное ядро почти сливаются. В сетчатой части также описаны точечные гиперинтенсивные очажки. Тем не менее, данный метод не является достаточно специфичным в отношении БП [23].

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (<sup>1</sup>H)-МРС. В основе этого метода лежит эффект химического сдвига – различие резонансных частот в зависимости от атомарного состава, обусловленное тем, что ядра испытывают магнитное влияние разных химических связей. Данное исследование позволяет проводить анализ спектроскопических сигналов в виде пиков от различных химических соединений, которые содержатся в головном мозге и являются его естественными метаболитами. Основными метаболитами, регистрируемыми с помощью (1H)-МРС, являются: N-ацетиласпартат (NAA), холин(Cho), креатин (Cr) [26]. При патологических состояниях установлено появление метаболитических пиков лактата и липидов, которые в норме при (1H)-МРС мозга не определяются. С помощью (1H)-МРС возможно повысить точность нозологической диагностики паркинсонизма и выявить ранние метаболитические признаки нейронального повреждения в субкортикальных отделах головного мозга при прогрессировании БП и развитии деменции. Но в настоящее время в мире накоплен небольшой опыт применения (<sup>1</sup>H)-МРС в диагностике паркинсонизма [26].

Позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Благодаря способностям радиолигандов метить интересующие исследователей рецепторы, пресинаптические окончания и даже переносчики медиаторов в синаптической щели, при помощи ПЭТ и ОФЭКТ оказалось возможным прижизненное изучение состояния синаптической передачи на всех уровнях. Для оценки состояния nigrostriарного пути, который страдает в первую очередь при идиопатическом паркинсонизме, применяют ПЭТ с F18-флюородопой или ОФЭКТ с β-CIT (маркер переносчика дофамина в синаптической щели) [27]. При помощи ПЭТ



с флюородопой можно метить пресинаптические дофаминергические терминалы, количество которых при БП прогрессирующе уменьшается. Выполнение ОФЭКТ с  $\beta$ -СИТ позволяет определить количество переносчика дофамина в синаптической щели. Эти методы делают возможной доклиническую диагностику БП путем выявления снижения накопления флюородопы или  $\beta$ -СИТ в полосатом теле, поскольку известно, что к моменту появления клинических симптомов болезни гибнет около 60-70% дофаминергических нейронов. Так, было установлено, что при БП уменьшается количество пресинаптических дофаминергических окончаний и количество переносчика дофамина в синаптической щели, а при других нейродегенеративных болезнях как, например при МСА, ПНП и КБД – уменьшается количество дофаминовых рецепторов в полосатом теле [23]. Исходя из этих данных, принято говорить о пресинаптическом паркинсонизме в случае БП и постсинаптическом при МСА и других нейродегенеративных заболеваниях. Тем самым ПЭТ с флюородопой и

раклопридом позволяет дифференцировать БП от других видов паркинсонизма. Однако стоимость радиоизотопов крайне высока, и во всем мире выполняются лишь единичные исследования. При этом ПЭТ пока не позволяет дифференцировать синдромы паркинсонизма в рамках мультисистемных дегенераций между собой. Более широкое использование этого метода в неврологической практике позволит своевременно выбрать тактику лечения больных паркинсонизмом в зависимости от нозологической формы заболевания, что будет способствовать повышению эффективности терапии.

Таким образом, стратегическим направлением по борьбе с БП является исследование основных эпидемиологических показателей, ранняя клиническая диагностика, повышение уровня специализированной помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе, а также разработка тестов и методов, способных диагностировать данную патологию на ранних стадиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н. Эпидемиология болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2013. – Т.113, № 12. – С.81-88.
2. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // Неврол. журн. – 2005. – № 5. – С.41-49.
3. Dorsey E.R., Constantinescu R. Projected number of people with Parkinson's disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // *Neurology*. – 2007. – №68. – P. 384-386.
4. Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н. Эпидемиологические исследования паркинсонизма: методические рекомендации // Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета. 2010г; URL: [http://society.parkinsonizm.ru/files/Epidemiologia\\_parkinsonizma\\_metod.indd.pdf](http://society.parkinsonizm.ru/files/Epidemiologia_parkinsonizma_metod.indd.pdf) (дата обращения 25.02.2014).
5. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – С. 352.
6. DeLau L.M., Breteler M.M.B. Epidemiology of Parkinson's disease // *Lancet Neurol*. – 2006. – Vol.5. – P. 525-545.
7. Taylor K., Cook J., Counsell C. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 2007. – № 78. – P. 905-906.
8. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. – М.: Янус-К. 2003. – С. 246.
9. Veldman B., Wijn A., Knoers N. Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 1998. № 100 – P. 15-26.
10. Vila M., Przedborski S. Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease // *Nat. Med.* – 2004. – P. 85-87.
11. Mata I.F., Lockhart P.J., Farrer M.J. Parkin genetics: one model of Parkinson's disease // *Hum. Mol. Genet.* – 2004. – №13. – P. 127-133.
12. Rituraj P. Nitrosative stress-induced Parkinsonian Lewy-like aggregates prevented through polyphenolic phytochemical analog intervention // *J. Biochem. And Biophys. Research commun.* – 2011. – № 404. – P. 324-329.
13. Ross O.A., Braithwaite A.T., Farrer M.J. Genomic investigation of alpha-synuclein multiplication and parkinsonism // *Ann. Neurol.* – 2008. – Vol.63, № 6. – P. 743-50
14. Hruska K.S. et al. Gaucher disease and synucleinopathies // *J. Biomed and Biotech.* – 2006. – P.1-6.
15. Marien, M., Briley M.; Colpaert, F. // *Eur. J. Pharmacol.* – 1993. – № 4. – P.487.
16. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2005. – №3. – С. 74-166.
17. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы – М.: Изд.холдинг «Атмосфера», 2011. – С. 360.
18. Левин О.С. Психические нарушения при болезни Паркинсона и их коррекция // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. – М.: Медпресс-информ, 2002. – С. 125-151.
19. Chaudhuri R.L., Healy D.G., Shapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease // *Lancet Neurol.* – 2006. – №5. – P. 235-245.
20. Голубев В.Л. Диагностика и терапия дрожательной формы болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: рук-во для врачей. [под ред. Иллариошкина С.Н., Яхно Н.Н.]. – М.: ООО Диалог, 2008. – С.85-88.
21. Berg D., Godau J., Walter U. Transcranial sonography in movement disorders // *Lancet Neurol.* 2008. – № 7. – P. 1044-1055.
22. Левин О.С., Смоленцева И.Г. Немоторные проявления болезни Паркинсона // *Рос.мед. журн.* – 2009. – №6. – С. 50-54
23. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Труфанов А.Г., Нейровизуализация в диагностике нозологических форм паркинсонизма и возможности прогнозирования течения болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений [под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С.]. – М. НЦН РАМН, 2011. – С. 413
24. Walter U., Behnke S., Eydin J. et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art // *Ultrasound Med. Biol.* – 2007. – № 33. – P. 15-25.
25. Ross B.D., Bluml S., Cowan R. et al. In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: the biophysical basis of dementia. // *Biophys. Chem.* – 1997. – № 68. – P. 161-72.
26. Brooks D.J. The early diagnosis of Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* – 1998. – Vol.44 (Suppl 1). – P. S10-18.
27. Eidelberg D., Moeller J.R., Dhawan V. et al. The metabolic topography of parkinsonism // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1994. – № 14. – P. 783-801.



Н.А. Григорян, Е.А. Рогачева

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра биологии с основами генетики*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: narine\_g69@mail.ru*

В обзорной статье обобщена этиопатогенетическая роль полиморфизмов генов при шизофрении. Обнаружена убедительная связь полиморфных вариантов гена 5-HTR2A и гена DRD2 с клинической гетерогенностью шизофрении. Установлено, что генотип A2A2 в случае гена 5-HTR2A и генотип A2A2 для гена DRD2, а также их сочетание значимо чаще встречаются у больных с хронической формой течения шизофрении, для которой характерны значительная степень выраженности негативной симптоматики, ранее начало и наследственная отягощенность по шизофрении. Установлено возрастание относительного риска возникновения шизофрении разной степени тяжести при наличии генотипа A2A2 5-HTR2A по сравнению с генотипом A1A1. Кроме того, обнаружена связь генотипа A2A2 5-HTR2A с семейной формой шизофрении. Обнаружена ассоциация генотипа DD и аллеля D гена ангиотензинпревращающего фермента с шизофренией у мужчин. При этом наблюдалась тенденция к увеличению частоты этого генотипа DD у больных с длительностью шизофрении более 15 лет. Таким образом, актуальным является изучение генетических маркеров риска шизофрении и их использование в многофакторном анализе этиопатогенеза заболевания.

*Ключевые слова:* шизофрения, полиморфизм генов, генотип.

N.A. Grigoryan, E.A. Rogacheva

## THE ROLE OF GENE POLYMORPHISMS ETIOPATHOGENETIC IN SCHIZOPHRENIA

*Rostov State Medical University,*

*Department of Biology with the Fundamentals of Genetics*

*Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nahichevanskiy st., 29. E-mail: narine\_g69@mail.ru*

In a review article summarizes the role of polymorphisms in genes etiopathogenetic schizophrenia. A convincing relationship of polymorphic variants 5-HTR2A gene and gene DRD2 with clinical heterogeneity of schizophrenia. Found that genotype A2A2 in case 5-HTR2A gene and genotype of the DRD2 gene to A2A2, and their combination is significantly more common in patients with the chronic form of schizophrenia characterized by a significant degree of negative symptoms, formerly home and hereditary burdenedness on schizophrenia. Is set to increase in relative risk for schizophrenia different severity in the presence of genotype 5-HTR2A A2A2 compared to genotype A1A1. In addition, a relationship of genotype 5-HTR2A A2A2 family form of schizophrenia. An association of DD genotype and allele D angiotensin converting enzyme gene with schizophrenia in men. This tended to increase the frequency of the genotype (DD) in patients with schizophrenia with duration of more than 15 years. Thus, topical is the study of genetic markers of risk for schizophrenia and their use of multivariate analysis of the etiopathogenesis of the disease.

*Key words:* schizophrenia, genes polymorphism genotypes.



**В** настоящее время в психогенетике ведется активный поиск наследственных механизмов психических заболеваний наряду с изучением средовых факторов риска.

Шизофрения стала одним из первых психических заболеваний, в изучении которой приняли участие генетики. Давно замечено, что среди родственников людей, страдающих шизофренией, частота этой нозологии выше, чем в популяции. Более того, риск заболевания повышается с увеличением степени родства: для родственников первого колена он составляет около 10%; если оба родителя больны, риск заболевания ребенка достигает 46%; риск заболевания для монозиготных (МЗ) близнецов еще выше и составляет 48-50%. Все это лишнее раз свидетельствует о роли наследственности в развитии шизофрении [1].

Обобщающие работы последних лет по близнецовым исследованиям показывают, что конкордантность МЗ близнецов по шизофрении составляет около 50%, тогда как для дизиготных (ДЗ) близнецов она более, чем в три раза ниже (около 15%). Данные, полученные для 12 пар разлученных близнецов, показали 58% конкордантность. Коэффициент наследуемости шизофрении составляет 60-70% [2].

Таким образом, генетико-эпидемиологические исследования показывают, что риск заболевания шизофренией для родственников больных выше, чем в популяции. Конкордантность МЗ близнецов значительно превышает конкордантность ДЗ, а дети больных шизофренией, усыновленные здоровыми родителями, чаще болеют шизофренией, чем усыновленные дети, не имеющие наследственной отягощенности. Все это является свидетельством существования наследственного компонента болезни.

До настоящего времени не имеется единой модели генетической передачи шизофрении. Шизофрения не является ни доминантным, ни рецессивным наследственным заболеванием, наследуемым по законам Менделя, поскольку большинство наблюдений не согласуются с ожидаемой встречаемостью заболевания у родственников. Предлагавшаяся некоторыми исследователями однолокусная модель наследования, которая предполагает существование латентного признака, связанного с дисфункцией префронтальных областей коры? не соответствует реальным наблюдениям [3].

На сегодняшний день большинство исследователей считают, что в основе наследования шизофрении лежит мультифакторная полигенная пороговая модель с возможными эффектами эпистаза или взаимодействия генов, при котором активность одного гена находится под влиянием вариаций других генов [4]. Исследование полиморфизма генов может играть важную роль для выявления предрасположенности и прогнозирования течения психического заболевания. Однако полученные к настоящему времени результаты во многом противоречивы и неоднозначны. Актуальным является пристальное и всестороннее изучение генетических маркеров риска шизофрении и их использование в многофакторном анализе. В связи с вышеизложенным, целью работы яви-

лось обобщить этиопатогенетическую роль полиморфизмов генов при шизофрении.

В связи с развитием молекулярных технологий анализа ДНК постоянно ведется поиск локусов, которые могут быть связаны с заболеванием. Основным методом является анализ сцепления. Результаты анализа сцепления указывают на возможную вовлеченность 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15, 18 и 22 хромосом. У больных шизофренией чаще встречаются определенные полиморфные варианты генов рецептора серотонина, рецептора дофамина и катехол-О-метилтрансферазы [5].

Известно, что каждый ген может быть представлен множеством форм, их называют полиморфными вариантами гена, а само явление обозначают термином молекулярно-генетический полиморфизм. Полиморфизм обусловлен изменениями в последовательности нуклеотидов в ДНК гена, представленными различными вариантами. Это может быть замена одного нуклеотида на другой, или удаление последовательности нуклеотидов (делеция), или изменение числа повторяющихся последовательностей нуклеотидов. Подобные изменения могут не оказывать воздействия на экспрессию гена и не иметь каких-либо последствий для организма, связанных с изменением биохимической активности. В других случаях, замены нуклеотидов или изменение числа их повторяющихся последовательностей могут оказывать влияние на синтез соответствующего фермента, и тогда различия между людьми с разными полиморфными вариантами гена будут проявляться уже на биохимическом, а затем на клиническом уровне.

К числу молекулярно-генетических факторов, предположительно вовлеченных в этиопатогенез заболевания, могут быть отнесены:

1. Регион 11 хромосомы 11p15.1, обнаруживший сцепление с маркером HARVEY-RAS 1 [6];
2. Ген дофаминавого рецептора DRD 2, мутантный аллель которого A2A2 увеличивает риск проявления шизофрении в 3 раза по сравнению с аллелем A1A1 [7];
3. Ген серотонинового рецептора 5HTR 2A, мутантный аллель которого A2A2 увеличивает риск проявления шизофрении почти в 4 раза по сравнению с аллелем A1A1 и другие [8] (таблица 1).

У больных шизофренией установлена ассоциация наличия генотипа A2A2 гена рецептора 5HTR 2A с большей тяжестью негативных расстройств по сравнению с генотипом A1A1. Данное обстоятельство позволяет рассматривать этот генотип как прогностический показатель, позволяющий предполагать проградентное течение заболевания еще до появления клинических симптомов [4].

У больных шизофренией установлена ассоциация наличия генотипа A2A2 гена рецептора 5HTR 2A с большей тяжестью негативных расстройств по сравнению с генотипом A1A1. Данное обстоятельство позволяет рассматривать этот генотип как прогностический показатель, позволяющий предполагать проградентное течение заболевания еще до появления клинических симптомов [4].



Гены, предположительно вовлеченные в этиопатогенез шизофрении

Ген	Хромосома	Локус и тип полиморфизма	Обозначение аллелей
Ген серотонинового рецептора типа 2A (5HTR2A)	13	Нуклеотидная замена T 102 C	A1, A2
Ген переносчика серотонина	17	Полиморфизм числа нуклеотидных повторов, локусы HTTLPR VNTR-17	“l”, “s” 9, 10, 12
Ген рецептора дофамина типа D2	11	Нуклеотидная замена, локусы Taq1A, Taq1B	A1, A2 B1, B2
Ген переносчика дофамина	5	Полиморфизм числа нуклеотидных повторов, локус DAT-3"VNTR	440 п.н., 480 п.н.
Ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE)	17	Инсерционно-делеционный полиморфизм	“I”, “D”
Ген медиатора HRAS	11	Полиморфизм длины рестриктных фрагментов (ПДРФ)	1, 2, 3, 4, 5
Молекулярный маркер YNH24	2	Полиморфизм длины рестриктных фрагментов (ПДРФ), локус D2S44	11 аллелей

Примечание: п.н. - пары нуклеотидов.

В группе родственников больных шизофренией генотип A1A1 был обнаружен у 14,5%, генотип A1A2 - у 44,5%, генотип A2A2 - у 41%. Частота аллеля «1» составила 36,7%, аллеля «2» - 63,3%. При изучении передачи аллелей в семьях с пробандом и двумя родителями из 220 возможных вариантов наследования аллелей информативными, то есть унаследованными от родителей-гетерозигот, оказались 70 вариантов. Частоты наследования аллелей («1» и «2») значимо не различались. При введении поправки на использование в анализе многодетных семей, а также при расчете частоты передачи аллелей отдельно по отцовской и материнской линиям значимых отличий в наследовании аллелей также не обнаружено. Таким образом, аллель «2» не был значимо сцеплен с шизофренией. Однако изучение частоты генотипов в этих семьях с использованием анализа ассоциаций показало, что у пробандов из семей, в которых были больны шизофренией и заболеваниями шизофренического спектра другие родственники первой степени родства, генотип A2A2 встречается значимо чаще по сравнению с генотипом A1A1, чем у пробандов из семей без наследственного отягощения [4].

Поскольку риск возникновения шизофрении в определенной степени обусловлен возрастными границами, частота манифестации этого заболевания после 45 лет существенно ниже, чем в возрастной группе от 15 до 35 лет. Поэтому была изучена частота генотипов в различных возрастных группах родственников больных. Исследованы группы родственников, в первую из которых вошли в основном родители пробандов старше 40 лет, а во вторую - сиблинги пробандов в возрасте до 35 лет. Частоты генотипов в этих двух группах родственников значимо не различались. Сравнение носителей разных генотипов в каждой из групп по наличию наследственной отягощенности показало, что в группе сиблингов с генотипом A2A2 пре-

валировали лица из семей с множественными случаями заболевания шизофренией, однако различия были выявлены лишь на уровне тенденции [9].

При изучении количественного выражения клинической симптоматики у больных с различными генотипами значимые различия были обнаружены только для шкалы позитивных симптомов при сравнении генотипа A1A1 с генотипом A2A2. У носителей генотипа A2A2 позитивные симптомы были выражены в наибольшей степени. Для субшкал негативной симптоматики и общих психопатологических симптомов была отмечена тенденция к увеличению баллов у носителей генотипа A2A2, однако различия статистически незначимыми.

В объединенной группе больных шизофренией и аффективным расстройством различия в выраженности симптомов у носителей разных генотипов достигали уровня значимости для всех субшкал: позитивной, негативной и шкалы общих психопатологических симптомов [10].

Частоты распределения аллелей в локусе Taq1A в контрольной группе были равны 0,28 для аллеля A1 и 0,72 для аллеля A2. Частоты генотипов составили A1A1 – 9,4, A1A2 – 38,5, A2A2 – 52,9, что соответствует их распределению в европейских популяциях. Значимые отличия от всех остальных групп по частоте генотипов получены только для родственников больных шизофренией. Эти отличия были связаны со значительным повышением доли гетерозигот. Отличия в частоте аллелей и генотипов в группе родственников больных шизофренией могут быть обусловлены тем, что в анализе были использованы многодетные семьи, все члены которых являлись гетерозиготами, и эта особенность могла оказать влияние на репрезентативность выборки.



Следующим был исследован полиморфизм гена DRD2 в семьях, включающих в себя пары сиблингов, конкордантных и дискордантных по этому заболеванию. В анализе были использованы сиблинговые пары, которые формировались на материале выборки детей - как больных шизофренией, так и без признаков заболевания. Анализ сцепления проводили с использованием различных подходов, используемых для сиблинговых пар: анализировали пары, идентичные по происхождению (identical by descent - IBD) и идентичные по состоянию (identical by state - IBS). Сравнивали наличие общих аллелей в каждом из локусов с ожидаемым на основании расчета популяционных частот значением. Значимых отличий не получено, однако обнаружена тенденция увеличения числа двух общих аллелей у конкордантных по шизофрении пар в локусе Taq1A. При анализе происхождения аллелей обнаружено, что в локусе Taq1A общие аллели значимо чаще встречаются у конкордантных пар, при этом существует тенденция более частой передачи материнского аллеля по сравнению с отцовским. Для дискордантных пар в обоих локусах не обнаружено значимых отличий ни в частоте встречаемости общих аллелей, ни в преимущественной передаче аллелей от одного из родителей. В настоящий момент рассчитаны частоты передачи каждого из аллелей от здоровых родителей к больному ребенку. Тест TDT показал, что передача аллеля 2 от родителей к больным детям была значимо более частой, чем аллеля 1 [11].

Таким образом, было обнаружено, что полиморфизм в локусе Taq1A гена DRD2 может играть определенную роль в этиологии шизофрении.

Наследование аллелей B1 и B2 было изучено с использованием тех же подходов, что и для локуса Taq1A. В исследовании Голимет В.Е. 2003 года были использованы образцы ДНК от 500 доноров. Из них были сформированы следующие группы: контрольная группа пациентов, которые имели диагноз шизофрения, группа пациентов с шизоаффективным психозом, с биполярным психозом и с депрессивными расстройствами. В группе здоровых доноров частота генотипов B1/B1, B1/B2 и B2/B2 составила 0,016, 0,25 и 0,73, соответственно. Частота аллеля B1 оказалась равной 0,14, а аллеля B2 - 0,86. В группе больных шизофренией 0,03 имели генотип B1/B1, B1/B2 - 0,28, генотип B2/B2 - 0,68. В выборке больных шизоаффективным психозом B1/B1 - 0,06, B1/B2 - 0,36, B2/B2 - 0,58. В группе больных с биполярными расстройствами генотипы B1/B1, B1/B2 и B2/B2 обнаружены с частотой 0,05, 0,36 и 0,58, а у больных депрессией - 0,02, 0,26 и 0,71 соответственно. Частоты аллелей B1 и B2 в исследованных группах составили: 0,18, 0,82 у больных шизофренией и шизотипическим расстройством, 0,24, 0,76 в группе больных шизоаффективным психозом, 0,24, 0,76 у больных биполярными психозами и 0,15, 0,85 в группе больных депрессивными расстройствами. Уровни гетерозиготности были распределены следующим образом: 0,25 в контрольной группе, 0,29 у больных шизофренией, 0,36 в группе больных шизоаффективным психозом, 0,37 у больных с биполярными психозами и 0,26 у больных депрессией. При статистическом сравнении частот генотипов исследуемых групп с выборкой здоровых доноров выяснилось, что достоверно отличалась от нормы только группа больных, страдающих биполярным психозом. Причем различия связаны с увеличением доли гетерозигот. Для группы больных шизоаффективным психозом отличие от нормы оказалось недостоверным, но близким к статистически

значимому. При сравнении частот аллелей в исследованных группах достоверные отличия получены для больных биполярным психозом и для больных шизоаффективным психозом. Частоты как аллелей, так и генотипов в группах больных шизофренией и депрессией, оказались практически равны показателям в выборке здоровых доноров. При сравнении наличия общих аллелей в каждом из локусов с ожидаемым на основании расчета популяционных частот значением, значимых отличий не получено [12].

Частоты гаплотипов у больных шизофренией, здоровых доноров, пациентов с шизоаффективным психозом, биполярным психозом и с депрессивными расстройствами были представлены следующими вариантами: A1B1, A1B2, A2B1 и A2B2. При статистическом сравнении распределения частот гаплотипов в исследованных группах получено достоверное отличие от контроля группы больных биполярным психозом. Была также оценена передача гаплотипов в семьях с отягощением по шизофрении. Гаплотип A2B2 встречался в 72% случаев, гаплотип A1B1 - в 16% случаев, гаплотип A1B2 в 8,9% и гаплотип A2B1 - в 2,7%. При сравнении распределения частот гаплотипов, наследуемых от отца и матери, оказалось, что они значимо не различаются, хотя обнаружена тенденция к значимости этих различий [13].

Объединенные генотипы локусов Taq1A и Taq1B представлены девятью возможными вариантами. Сочетание генотипов A2/A2 и B1/B1 не выявлено. Шесть объединенных генотипов: A1/A1 - B1/B1, A1/A1 - B1/B2, A1/A2 - B1/B2, A2/A2 - B1/B2, A1/A2 - B2/B2 и A2/A2 - B1/B2 обнаружены как у здоровых доноров, так у больных шизофренией. При этом чаще других у больных шизофренией встречалось сочетание генотипов A2/A2 - B2/B2, его частота варьировала от 51 до 63%, а частота объединенных гетерозиготных по двум локусам генотипов (A1/A2 - B1/B2) составляла 21% в контроле и увеличивалась до 35% у больных биполярным аффективным расстройством [14].

Ниже приведены наиболее значимые варианты полиморфизмов в генах, ассоциированных с шизофренией:

- полиморфизм гена RELN у больных с шизофренией;
- полиморфизм гена 5-HTT2A у больных шизофренией с ранним началом болезни;
- полиморфизм гена 5-HTT2A в семьях с отягощением по шизофрении и заболеваниям шизофренического спектра;
- полиморфизм гена 5-HTT2A у больных с аффективными расстройствами;
- полиморфный локус Taq1A у больных шизофренией;
- аллели локуса Taq1A DRD2 у больных шизофренией;
- полиморфный локус Taq1B DRD2;
- гаплотипы и объединенные генотипы локусов Taq1A и Taq1B;
- анализ сцепления шизофрении с маркерами хромосом 2 и 11.

Хромосомный регион 7q22, в котором располагается ген RELN, связан с развитием шизофрении. Была обнаружена ассоциация аллельных вариантов гена с показателями памяти, вербальной и визуальной рабочей памяти и исполнительных функций у членов нуклеарных семей больных шизофренией. Ассоциация рабочей памяти с одним из аллелей была впоследствии реплицирована.

Ген, кодирующий NMDA-субъединицу NR2B, на мобильность которой влияет рилин в процессе возрастной смены конфигурации NMDA-рецептора, по совокупности генетических исследований является одним из наи-



более устойчивых кандидатов в число возможных генов риска шизофрении. Гены RELN и NR2B объединяет то, что оба имеют в своей структуре «Т-элемент» и оттого подвержены регуляции со стороны транскрипционного фактора TBR1.

Отключение транскрипционного фактора NPAS3, нарушение структуры схожего с ним по структуре белка NPAS1 приводит у нокаутных мышей к снижению уровня рилина. Механизм воздействия NPAS1 и NPAS3 на уровень рилина неизвестен. У мышей, нокаутных по связанному с шизофренией гену MTHFR, наблюдается снижение уровня рилина в мозжечке [15].

Шизофрения с ранней манифестацией (до 15 лет), встречающаяся в 5% случаев, характеризуется рядом признаков, указывающих на то, что роль генетического компонента в этиологии этой формы более значима, чем при шизофрении с более поздним началом [16]. Из числа пациентов с ранним началом шизофрении, которые являлись носителями генотипа A2A2, семейная отягощенность по шизофрении была выявлена в 52,9% случаев, а в аналогичной группе больных с более поздним началом шизофрении - у 21,1%. При оценке клинических симптомов было обнаружено, что по сумме баллов по субшкалам позитивной симптоматики и общих психопатологических симптомов шкалы PANSS больные с ранним началом шизофрении с генотипом A2A2 не отличались от больных с более поздним началом с тем же генотипом. Сумма баллов по шкале негативной симптоматики у больных с ранним началом заболевания была выше, чем у больных с более поздним его началом.

Обобщая множество теорий по генетике шизофрении, было замечено, что генетический анализ заболевания осложнен такими проявлениями, как неполная пенетрантность, полигенность, эпистаз или взаимодействие генов.

В настоящее время существуют 4 основные генетические модели шизофрении:

- модель, предусматривающая наличие единственного (главного) гена, ответственного за возникновение заболевания;

- олигогенная модель, согласно которой за возникновение заболевания ответственны несколько основных генов;

- полигенная модель, в рамках которой рассматривают действие многих генов с небольшим эффектом;

- пороговая модель, согласно которой подверженность заболеванию - это невыявленная переменная, которая нормально распределена в популяции и проявляется в виде патологии только при достижении определенного количественного значения.

В соответствии с предложенными моделями применяют разные методические подходы для выявления генов предрасположения: параметрические — анализ сцепления и непараметрические — анализ ассоциаций [17]. Существует два научных направления, изучающих влияние генетических факторов на человека. Одно из них направлено на выявление количественного вклада влияния наследственности на возникновение заболевания, другое занимается поиском и выявлением генов, ответственных за возникновение психических расстройств. Другим методом исследования является выбор гена, нарушения в структуре которого предположительно могут вызвать развитие заболевания (такой ген называют «ген-кандидат»), и изучение того, насколько его полиморфизм связан с развитием исследуемого заболевания.

В настоящий момент ни один ученый или врач не может однозначно сказать, какой вклад вносят гены в развитие болезни конкретно у определенного человека. Очень осторожно нужно относиться к появляющимся в средствах массовой информации сообщениям об открытии гена агрессивности, гена клептомании или же очередного гена шизофрении.

Также не существует и специфических чувствительных диагностических тестов определения возможного прогрессирования заболевания на уровне индивидуума. Исход и течение шизофрении могут быть предопределены генетическим полиморфизмом организма человека. Молекулярно-генетический анализ без изучения индивидуальных клинических характеристик больного, особенностей биологических, социальных и поведенческих факторов, теряют свою ценность.

Изучению было подвергнуто распределение частот генотипов отдельно у мужчин и женщин. Оказалось, что в группе мужчин, больных шизофренией, распределение генотипов значительно отличается от контрольной группы. При этом генотип DD и аллель D встречаются у них значительно чаще, чем генотип II и аллель I. У женщин, больных шизофренией, частоты аллелей и генотипов практически не отличались от контроля.

При сопоставлении частот генотипов в группах мужчин, больных шизофренией, с различной длительностью заболевания - до 15 лет и свыше 15 лет - была обнаружена тенденция к увеличению частоты генотипа DD и аллеля D в группе с большей длительностью заболевания. Обнаружение тенденции к увеличению частоты генотипа DD в группе мужчин с длительностью шизофрении более 15 лет также может быть связано с особенностями течения этого заболевания [18]. Следует отметить, что именно 15-летний период с начала манифестных проявлений шизофрении рассматривается как период реализации активности болезненного процесса, после этого срока течение шизофрении стабилизируется («хронифицируется»), а шизофренический дефект становится очевидным, если речь идет о малопрогрессирующем процессе. В этой связи важно отметить факт обнаружения повышенного уровня ACE в спинномозговой жидкости хронических больных шизофренией [19]. Поскольку ген ACE, по всей вероятности, является геном с небольшим влиянием, он может выполнять роль модифицирующего фактора, причем не только при шизофрении, но и при других мультифакториальных заболеваниях.

Анализ сцепления шизофрении с маркерами хромосом 2 и 11 был проведен на материале 8 семей с отягощением по шизофрении. При гибридизации с маркером YNH24 было обнаружено, соответственно, 11 аллелей (размер фрагментов ДНК от 2,7 до 9,0 т.п.н.). Маркеру YNH24 соответствует 78 возможных генотипов: из них 23 были обнаружены при анализе полиморфизма, распределение их в выборке было случайным. Во всех изученных семьях родители являлись гетерозиготами по аллелям маркера YNH24. Данные по распределению аллелей в семьях были проанализированы для обнаружения сцепления между аллелями маркера и геном предрасположения к шизофрении методом sibсовых пар. Не было выявлено связи ни одного из обнаруженных аллелей или генотипов с заболеванием [20].

При гибридизации ДНК пробандов и членов их семей с маркером H-ras было выявлено 5 аллелей, размер которых составлял, соответственно, 2,4; 2,6; 2,9; 3,7; 4,0 тысяч



пар нуклеотидов (т.п.н.). Анализ генотипов показал, что из 15 возможных генотипов, образуемых аллелями маркера H-ras, было представлено 9, из них наиболее часто (60% случаев) встречаются генотипы, которым соответствует сочетание аллелей 2/5, 1/2, 2/2. Во всех изученных семьях родители являлись гетерозиготами по аллелям использованного маркера. Статистически значимый результат на 5%-м уровне значимости, указывающий на наличие сцепления, был получен для аллеля 2 (2,6 т.п.н.) маркера H-ras. Для всех остальных изучаемых 6 аллелей этого маркера сцепление не обнаружено. Положительные результаты, полученные с использованием маркера H-ras, указывают на возможность дальнейшего использования этого маркера для изучения сцепления с геном предрасположения к шизофрении. С другой стороны, возможно, что положительный результат в тесте на сцепление только для одного аллеля использованного маркера отражает существование лишь ассоциации этого маркера с заболеванием [21].

Подводя итоги вышесказанному, можно сделать обобщающие заключения. Обнаружена убедительная связь полиморфных вариантов гена 5-HTR2A и гена DRD2 с клинической гетерогенностью шизофрении и заболеваниями шизофренического спектра. Установлено, что генотип A2A2 в случае гена 5-HTR2A и генотип A2A2 для гена DRD2, а также их сочетание значимо чаще встречаются у больных с хронической формой течения шизофрении, для которой характерны значительная степень выраженности негативной симптоматики, ранее начало и наследственная отягощенность по шизофрении.

Установлено возрастание относительного риска воз-

никновения шизофрении разной степени тяжести при наличии генотипа A2A2 5-HTR2A по сравнению с генотипом A1A1.

Генотип A2A2 5-HTR2A связан с проявлением определенной совокупности психологических признаков у больных эндогенными психозами и сужением диапазона эмоциональных реакций у пациентов с аффективными расстройствами.

Ассоциация полиморфизма в локусе Taq1 гена DRD2 касается только продолжительно текущих форм шизофрении, характеризующихся выраженной позитивной и негативной симптоматикой. Частота генотипа Taq1 A2A2 выше в группах больных с длительностью заболевания более 20 лет.

Показано, что в семьях, отягощенных шизофренией или заболеваниями шизофренического спектра, аллель A2 Taq1 гена DRD2 достоверно чаще передается больному ребенку по сравнению с аллелем A1.

Обнаружена ассоциация генотипа DD и аллеля D гена ангиотензинпревращающего фермента с шизофренией у мужчин. При этом наблюдалась тенденция к увеличению частоты этого генотипа DD у больных с длительностью шизофрении более 15 лет.

Частота генотипа A2A2 5-HTR2A выше в группе больных с ранним (до 15 лет) началом шизофрении по сравнению с группой больных с более поздним началом заболевания. Частота генотипа A2A2 5-HTR2A связана с длительностью болезни, значимо возрастая в группе больных, страдающих шизофренией более 15 лет.

Кроме того, обнаружена связь генотипа A2A2 5-HTR2A с семейной формой шизофрении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stephen V. Faraone, Levi Taylor and Ming T. Tsuang (2002) The molecular genetics of schizophrenia: an emerging consensus. *Exp. Rev. Mol. Med.* 23 May, URL: <http://www.expertreviews.org/02004751h.htm> (Дата обращения: 30.11.2013)
2. Mental disorders and genetics: bridging the gap between research and society // U.S. Congress, Office of Technology Assessment. - Washington, DC: U.S. Government Printing Office. - 2004.
3. Голиббет, В.Е. Вариации числа копий в геноме — новая страница в генетических исследованиях в области психиатрии: международный проект PsychCNVs/ В.Е. Голиббет, Е.В. Корень // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2010. - № 1. - С. 107-109.
4. Орлова, В.А. Особенности мнестической деятельности у больных шизофренией и их родственников первой степени родства / В.А. Орлова, Н.К. Корсакова, Т.Д. Савина, Н.П. Щербакова и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2008. - N 10. - С. 55-60.
5. Голиббет, В.Е. Молекулярно-генетическое исследование шизофрении с ранним началом / В.Е. Голиббет, Г.И. Коровайцева, В.Б. Вильянов и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2010. - № 2. - С. 66-69.
6. Колмакова, Т.С. Молекулярно-генетические основы формирования шизофрении и алкогольной зависимости как коморбидных состояний / Т.С. Колмакова, Н.А. Григорян // *Современные проблемы науки и образования.* - 2011. - № 6. - С. 3.
7. Dubertret, C. The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia / C. Dubertret, L. Gouya, N. Hanoun et al. // *Schizophr Res.* - 2011. - Vol. 67 (1). - P. 75-85.
8. Алфимова, М.В. Анализ ассоциаций между полиморфизмом генов 5-HTT, 5-HTR2A и GABRA6 и личностными чертами, связанными со здоровьем / М.В. Алфимова, Г.И. Коровайцева и др. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* - 2010. - № 4. - С. 418-420.
9. Алфимова, М.В. Генетический анализ неврологических симптомов в семьях больных шизофренией / М.В. Алфимова, Г.Л. Ляшенко и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2006. - № 1. - С. 49-52.
10. Maziade, M. A search for specific and common susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder: a linkage study in 13 target chromosomes / M. Maziade, M.A. Roy, E. Rouillard et al. // *Mol. Psychiatry.* - 2011. - Vol. 6. - P. 684-693.
11. Алфимова, М.В. Ассоциация генов COMT и DRD2 со способностью больных шизофренией к пониманию психического состояния других людей / М.В. Алфимова, Е.В. Аксенова, и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2013. - № 8. - С. 50-56.
12. Соколов, А.В. Связь полиморфизма гена синапсомного белка (SNAP-25) с вербальной памятью у больных с эндогенными психозами и психически здоровых людей / А.В. Соколов, М.В. Алфимова, В.Е. Голиббет, В.Г. Каледаи др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2009. - N 1. - С. 59-63.
13. Levinson, D.F. Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p and 13q / D.F. Levinson, P. Holmans, R.E. Straub et al. // *Schizophrenia Linkage Collaborative Group III. Am J Hum Genet.* - 2012. - Vol. 67. - P. 652-663.
14. Golimbet, V.E. Analysis of the linkage of the TAQ1A and TAQ1B loci of the dopamine D2 receptor gene with schizophrenia in patients and their siblings / V.E. Golimbet, V.V. Nosikov, V.A. Orlova и др. // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* - 2003. - Vol. 33(3). - P. 223-225.



15. Hossein, S.F. Reelin Glycoprotein: Structure, Biology and Roles in Health and Disease - Springer. - 2008. - С. 444.
16. Ханько, Л.В. Психологическая адаптация к болезни женщин с первыми приступами шизофрении / Л.В.Ханько, Т.Н. Кондюхова // Вестник психотерапии. - 2012. - № 44. - С. 41-57.
17. Голимбет, В.Е. Генетика шизофрении / В.Е.Голимбет// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. - № 3. - С. 58-67.
18. Голимбет, В.Е. Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-1 превращающего фермента у больных эндогенными психозами / В.Е. Голимбет,Т.В. Андреева, Л.И. Абрамова, В.Г.Каледа// Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2005. -Т. 105.- № 1. -С. 70-73 .
19. Wahlbeck, K. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia / K. Wahlbeck, M. Cheine, M. Essali // Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD000059.
20. Kishida, T. PCR amplification of D2S44 (YNH24) alleles /T. Kishida, Y. Tamaki, K.Kuroki, M. Fukuda, W. Wang// Department of Forensic Medicine. - 2011. - Vol. 49(5). - P. 299-303.
21. Ивлиева, Н.Ю.Участие мезокортико-лимбической дофаминергической системы в адаптивном поведении / Н.Ю. Ивлиева // Журнал высшей нервной деятельности им.И.П.Павлова.-2010.-N 3.-С.259-278.

ПОСТУПИЛА 08.12.2013

УДК 615.03

**И.В. Кладова<sup>1,2</sup>, В.Н. Кивва<sup>1</sup>, А.В. Хрипун<sup>1,2</sup>, И.В. Черникова<sup>1</sup>, Н.Б. Страхова<sup>3</sup>,  
Н.В. Антипова<sup>3</sup>, Т.П. Белобородова<sup>3</sup>, И.Ю. Воробьев<sup>1</sup>**

## **НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА: ВОЗМОЖНОСТИ, ПЕРСПЕКТИВЫ И РЕАЛЬНОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 344022, г. Ростов на Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: irinakladova-22@mail.ru

<sup>2</sup>ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»  
Россия, 344085, г. Ростов на Дону, ул. Благодатная, 170

<sup>3</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница №2»  
Россия, 344023, г. Ростов на Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33

В обзоре представлен анализ экспериментальных и клинических исследований, посвященных нейропротективным свойствам эритропоэтина. Высказано предположение о возможном участии дефицита эритропоэтина в развитии церебральных расстройств у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Обоснована возможность клинического использования препаратов рекомбинантного эритропоэтина с целью церебропротекции, представлены основные, известные в настоящее время механизмы реализации его нейропротективного потенциала, не связанные с эритропоэтической активностью. Подчеркнута необходимость раннего преддиализного мониторинга функций центральной нервной системы у нефрологических больных с целью своевременной фармакотерапевтической коррекции выявленных нарушений. Обозначены перспективные терапевтические направления использования эритропоэтина у пациентов с хронической почечной недостаточностью, в частности, целесообразность раннего назначения субэритропоэтических доз препарата с целью профилактики церебральных нарушений.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, головной мозг, нейропротекция.



I. Kladova<sup>1,2</sup>, V. Kivva<sup>1</sup>, A. Khripoun<sup>1,2</sup>, I. Chernikova<sup>1</sup>, N. Strahova<sup>3</sup>,  
N. Antipova<sup>3</sup>, T. Beloborodova<sup>3</sup>, I. Vorobyov<sup>1</sup>

## NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN: OPPORTUNITIES, PROSPECTS AND REALITY (REVIEW)

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

29 Nakhichevan l., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: irinakladova-22@mail.ru

<sup>2</sup>Rostov regional clinical hospital

170 Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344085, Russia

<sup>3</sup>Regional clinical hospital №2, Russia, Rostov-on-Don

33 1st Cavalry Army str., Rostov-on-Don, 344023, Russia

The review presents an analysis of experimental and clinical studies on the neuroprotective properties of erythropoietin. The suggestion about possible participation of deficiency of erythropoietin in the development of cerebral disorders in patients with chronic renal failure. The possibility of clinical use of drugs recombinant erythropoietin to protect the brain, presents the main currently known mechanisms for the implementation of its neuroprotective potential, not connected with the influence on erythropoiesis. Stressed the need for early преддиализного monitoring functions of the central nervous system in nephrological patients with the purpose of timely correction of the revealed violations. Identified promising therapeutic directions for the use of erythropoietin in patients with chronic renal failure, in particular, the feasibility of early administration of small doses of the drug to prevent brain damage.

*Keywords:* erythropoietin, chronic renal failure, hemodialysis, brain, neuroprotection, cognitive functions.

Головной мозг, без сомнения, является наиболее уязвимой мишенью для любой соматической патологии. И хроническая почечная недостаточность (ХПН), не являясь исключением, закономерно сопровождается поражением структур центральной нервной системы, нарушением её функциональной активности.

Мы знаем, что церебральная патология может формироваться по мере прогрессирования хронических заболеваний почек (ХЗП) задолго до их терминальной стадии. При этом зачастую именно сохранность функций головного мозга определяет клиническую тяжесть, качество жизни и долгосрочный прогноз у этой категории больных [1, 2].

В настоящее время безусловного прогресса в методах диагностики и лечения хронических заболеваний почек, постоянного совершенствования заместительной почечной терапии (ЗПТ), частота неврологических расстройств у пациентов, в частности, на программном гемодиализе, продолжает оставаться высокой и составляет, по разным данным, от 40 до 90%, а летальность от них – от 7 до 25%, причем среди больных с инсультом она достигает 80-90% [3, 4].

Эти цифры отражают лишь малую часть серьезной проблемы. Следует с сожалением признать, что в нашей стране отсутствует система своевременного выявления хронических болезней почек, которые по-прежнему часто распознаются на этапе необратимого ухудшения почечной функции, когда больным уже требуется ЗПТ [3]. Соответственно, отсутствует и должный преддиализный диагностический мониторинг коморбидной патологии, церебральной в том числе. По данным регистра Российского диализного общества (РДО), подавляющее большинство

(87%) сопутствующих заболеваний у больных с ХПН диагностируется за год до начала диализа или еще позже [3]. Даже в благополучных регионах, имеющих регистры преддиализных пациентов (которые, к слову, ведутся исключительно по обращаемости), нефрологам зачастую сложно разобраться в многообразии начальных симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС) у своих больных. В большинстве случаев консультация пациент с ХПН попадает к неврологу уже при сформированном стойком неврологическом дефиците или развитии мозговой катастрофы. Очевидно, что возможности реальной помощи в этой ситуации больному крайне ограничены, а зачастую и исчерпаны.

Неврологи, в свою очередь, плохо знают специфику ведения пациентов этого профиля и сам диагноз ХПН (как и термин «уремия») подразумевает для них чаще всего либо полное воздержание от лечебных мероприятий, либо дежурное назначение традиционной терапии, целесообразность, эффективность и безопасность которой у больных со сложными расстройствами гомеостаза не только дискутабельна, но и доказательно не подтверждена [5].

Кроме того, выраженность клинических неврологических проявлений часто не соответствует длительности существования и тяжести как самой почечной недостаточности и уремии, так и степени сопутствующих ей артериальной гипертензии, атеросклероза, анемии. Объяснить это возможно лишь существованием иных, дополнительных патогенетических механизмов, ответственных за формирование поражения ЦНС. Что лежит в их основе, каковы наиболее информативные предикторы развития церебральных расстройств, обратимы ли они при своевре-



менно началом лечения, когда нужно начинать терапию и, наконец, чем эффективно и безопасно лечить таких пациентов? Ответов на эти вопросы сегодня, к сожалению, нет.

Именно поэтому раннее выявление неврологических осложнений, их активная профилактика и рациональная фармакотерапия представляются весьма актуальными задачами.

С тех пор, как были сформулированы современные теоретические концепции функционирования нервной системы и расширено понимание фундаментальных биологических процессов, происходящих в ней, не прекращаются попытки поиска лекарственных препаратов, способных предупредить или уменьшить степень повреждения нейронов в неблагоприятных условиях.

Однако, несмотря на активное изучение механизмов гибели нервных клеток и появление новых фармакологических средств, успехи в лечении неврологических заболеваний пока невелики.

Сегодня известно, что процесс поражения церебральных структур представляет собой гетерогенный клинический синдром, «ключевыми» звеньями патогенеза которого, независимо от этиологического фактора, являются: снижение мозгового кровотока, гипоксия, энергодефицит, глутаматная «эксайтотоксичность», осмотический стресс, интенсификация свободнорадикального окисления, апоптоз, гибель нейронов [6, 7].

В этой связи логично, что фармакотерапевтическое воздействие, направленное на защиту нейронов, должно быть максимально комплексным, а теоретически «идеальный» нейропротектор должен являться антагонистом сразу нескольких повреждающих факторов и иметь широкий профиль активности [6].

В реальной клинической практике необходимость применения «комплексной нейропротекции» приводит, в конечном счете, к полипрагмазии. Из огромного количества препаратов, позиционировавшихся как нейропротекторные, только единицы достоверно зарекомендовали себя с положительной стороны в крупных контролируемых исследованиях, абсолютное большинство средств оказались малоэффективными, а их нейропротективные эффекты бездоказательны.

Особенно остро вопрос выбора средств защиты мозга стоит у рассматриваемой нами категории больных с ХПН, имеющих сложную мультиморбидную патологию и нуждающихся в приеме большого количества препаратов. Назначение любых лекарственных средств этим пациентам сопряжено с большой частотой побочных эффектов и трудно предсказуемых результатов лекарственного взаимодействия [8]. Кроме того, клинико-фармакологические исследования априори исключают из протокола больных с терминальной ХПН в связи с высоким риском развития осложнений. В результате, в век доказательной медицины, этой группе больных мы не можем ни уверенно назначить необходимую нейротропную терапию, ни прогнозировать ее последствия.

Выход из сложившейся ситуации возможен в рациональном использовании средств базисной терапии, обладающих мультимодальным действием, в том числе, возможно, и на патогенетические механизмы поражения головного мозга при ХПН.

Какие из используемых препаратов могли бы быть не только полезны в предупреждении и фармакотерапии неврологических расстройств у пациентов с ХПН, но и по-

зволяли бы свести к минимуму медикаментозную нагрузку на пациента? Когда и как их следует назначать?

Наибольший интерес в этом аспекте, на наш взгляд, представляют эритропоэтины (ЭПО). ЭПО являются сегодня не только препаратами базисной терапии при ХПН, но и объектом пристального внимания исследователей в связи с выявленными неэритропоэтическими плейотропными эффектами и, в первую очередь, с предполагаемым нейропротекторным действием [9, 10, 11].

Эритропоэтин представляет собой гемопоэтический фактор роста, гликопротеин со свойствами гормона, основной физиологической функцией которого является регуляция образования эритроцитов в организме человека и животных, контроль пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда, снижение скорости их апоптоза [9, 11, 12].

Именно это его свойство позволило активно применять препараты рекомбинантного эритропоэтина (рчЭПО) для лечения анемии у пациентов ХПН и успешно корректировать её у 80% больных [13, 14], поскольку, как известно, именно снижение продукции эндогенного эритропоэтина играет основную роль в генезе анемического синдрома у больных с нарушением функции почек [13, 14].

За многолетний период клинического использования эритропоэтинов было доказано, что ЭПО не только эффективно устраняют анемический синдром и уменьшают потребность в гемотранфузиях на преддиализной и диализной стадиях ХПН, но и снижают заболеваемость и смертность за счет сокращения сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [12]. Кроме того, их назначение приводит к значительному улучшению качества жизни диализируемых пациентов: нормализации аппетита, сна, настроения, сексуальной функции, повышению толерантности к холоду и физическим нагрузкам, уменьшению усталости.

Вместе с тем, все эти благоприятные эффекты эритропоэтина привыкли исторически связывать исключительно с устранением анемического синдрома.

В сравнительно недавних исследованиях головной мозг не только идентифицирован как участок (сайт) ЭПО продукции, в котором экспрессия ЭПО имеет тканевую специфичность [10], но и как орган-мишень для действия рекомбинантного эритропоэтина. Рецепторы к нему наряду с эндотелиальными, мезангиальными, миокардиальными и гладкомышечными клетками, обнаружены и на нейронах [10, 11].

Это открытие позволило начать активное изучение неэритропоэтических функций этого гормона и открыло возможность взглянуть на его терапевтические перспективы значительно шире [11].

Тем не менее, в повседневной врачебной практике потенциальные эффекты препарата до сих пор не используются в полной мере.

Более того, следует с сожалением признать, что в отечественной популяции больных ХПН, даже анемия остается длительно недиагностированной, в частности, у пациентов на ранних преддиализных стадиях ХПН ещё до проявления необратимых клинических изменений. А среди выявленных больных лишь малая часть получает терапию ЭПО [5, 15].

А между тем, результаты возрастающего числа экспериментальных и клинических работ доказывают, что эритропоэтин можно и нужно использовать не только коррекции



анемии, но и с целью защиты мозга и улучшения его функционального состояния. Причем реализоваться это защитное действие может на разных уровнях и разными путями.

Так, положительное воздействие ЭПО-терапии показано на различных экспериментальных моделях инсульта, черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [16], нейродегенеративных заболеваний, включая боковой амиотрофический склероз, аутоиммунный энцефаломиелит, при спинальной ишемии [17] и диабетической нейропатии [18].

Причем, в эксперименте свою эффективность доказали как гемопоэтические, так и негемопоэтические аналоги ЭПО [19] и результаты цитируемого мета-анализа J. Minnerup et al, как и работы ряда других авторов подчеркивают возможность проявления нейропротекторного действия ЭПО, не связанного собственно с его эритропоэтической активностью [19].

Никто не будет спорить, что оптимизация работы системы транспорта кислорода, направленная на улучшение оксигенации тканей, является одним из основных, но не далеко не единственным механизмом действия ЭПО. Более того, происходить это может еще до увеличения кислородной емкости крови, вызванной активацией эритропоэза [10].

Антиишемические эффекты могут быть опосредованы, в частности, модуляцией сродства гемоглобина к кислороду с участием закиси азота, которая способствует предотвращению, например, церебрального вазоспазма.

Кроме того, эритропоэтин рассматривается сегодня в качестве основного медиатора феномена «фармакологического прекондиционирования» [13], позволяющего клетке стать максимально устойчивой к негативным или даже летальным воздействиям [13].

Ряд авторов высказывают мысль о том, что эритропоэтины, мобилизуя стволовые клетки и клетки предшественники эндотелиоцитов, индуцируют неоваскуляризацию ишемизированной ткани *in vivo* и рассматривают их в качестве наиболее перспективных препаратов для стимуляции неоангиогенеза, в частности, и регенерации сердца у пациентов с инфарктом миокарда [20].

Прямое нейропротекторное действие может заключаться в защите нейронов от интоксикации глутаматом или уменьшением производства повреждающих молекул, таких, как активные формы кислорода [21], что, вероятно, способствует снижению уровня апоптоза [1, 12, 22]. Некоторые исследователи склонны считать, что ЭПО может выполнять функции нейротрансмиттера, обеспечивая синаптическую пластичность в головном мозге.

В дополнение к предотвращению гибели клеток путем апоптоза или некроза, высказываются предположения о наличии у эритропоэтинов способности ингибировать противовоспалительные цитокины, увеличивать экспрессию мозгового нейротрофического фактора (в исследованиях как *in vivo*, так и *in vitro*) [23]. Есть мнение, что ЭПО индуцированная цитопротекция может осуществляться посредством таких механизмов, как, например, открытие АТФ-чувствительных калиевых или кальций-активируемых каналов [24].

Таким образом, представленные результаты наглядно свидетельствуют о том, что возможность нейропротективного действия ЭПО очевидна.

Наиболее сложным и актуальным представляется вопрос о тактике назначения ЭПО с целью церебропротекции, выработке четкой методики его применения. Какие

дозы препарата следует использовать, каковы сроки и длительность терапии, какие точки мониторинга эффективности и безопасности препарата выбрать?

Для поиска ответов на эти вопросы, представляет определенный интерес анализ имеющихся клинических данных.

Первые клинические исследования о применении рекомбинантного ЭПО (рчЭПО) в остром периоде ишемического инсульта были опубликованы в 2002 году. Было показано, что внутривенное введение рчЭПО в высоких дозах в течение 3-х дней оказалось эффективным и безопасным. Однако результаты многоцентрового исследования инсультов в Германии того же автора спустя 7 лет оказались отрицательными: группа пациентов, получающих рчЭПО не имела преимуществ по данным методов нейровизуализации и по клиническим исходам с контрольной группой, смертность в ней оказалась выше (16,4% и 9% соответственно) [16]. Препарат вводился внутривенно в дозе 40000 ед через 6, 24 и 48 часов после появления симптомов инсульта. Следует отметить, что в этой работе 50% больных получали тканевый активатор плазминогена, и, возможно, именно лекарственное взаимодействие стало источником риска и подобного результата.

Кроме того, мы знаем, что применению ЭПО как, к сожалению, и применению любого другого лекарственного препарата, сопутствует и ряд побочных эффектов. Наиболее серьезными из них признаны индуцируемая ЭПО гипертензия *de novo* или ухудшение существующей гипертензии, стимуляция тромбоцитарно-зависимых реакций и увеличение риска тромбоэмболий, митогенные эффекты в виде повышения пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, способствующей сердечно-сосудистому ремоделированию [25]. В то же время, большинство исследователей склоняются к мнению, что выраженность потенциально неблагоприятных эффектов увеличивается при использовании высоких доз препаратов [26]. А в некоторых работах было показано, что очень высокие дозы ЭПО в сочетании с гипоксией были ассоциированы с парадоксальным нейротоксическим действием [27, 28].

В отечественной литературе опубликован опыт использования ЭПО в комплексной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы. Применение ЭПО позволяло снизить летальность на 10-14% [29], способствовало более раннему выходу пациентов из комы, способствовало снижению частоты возникновения гнойно-септических и нейротрофических осложнений [30]. Отметим, что лечение этим препаратом осуществлялось, начиная с 1-х суток от момента травмы, в курсовой дозе не менее 50000 МЕ на курс (по 10000 МЕ в течение 5 суток) внутривенно струйно [30].

Интересно отметить, что дозы, используемые в исследованиях по нейропротекции были выше по сравнению с теми, которые обычно используются (100-1000 ед/кг) в лечении анемии [31]. Возможно, применение высоких доз в исследованиях по нейропротекции было индуцировано в свое время предположением о сложности или невозможности проникновения ЭПО через ГЭБ [32]. В частности, Juul et al не нашли корреляции между уровнем ЭПО в плазме и спинномозговой жидкости у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС, а Springborg et al - у взрослых с субарахноидальным кровоизлиянием [33].

Однако этому противоречат результаты исследования, в котором обнаружены высокие уровни капиллярных ЭПО рецепторов в области гематоэнцефалического барьера



ра свидетельствуют о прямом транспорте эпоэтина-б, введенного мышам внутривентрикулярно (5000 ед/кг) в ЦНС. Более того, спустя 5 часов после инъекции эпоэтин-б обнаруживался пероксидазным методом в окружающих капилляры срезах мозга и распространялся в паренхиме. Через 17 часов меченый эпоэтин-б не определялся в капиллярах, но обнаруживался в рассеянных вокруг них нейронах. Следовательно, данные указывают на возможность активного перемещения введенного эпоэтина-б из циркуляции крови в мозг, где нейроны являются мишенью для воздействия [11] и, по мнению авторов, являются доказательством возможности прямого нейропротекторного влияния ЭПО на нейроны.

В более поздних исследованиях, в частности, в работе А. Xenocostas et al по уточнению фармакокинетики эритропоэтина в ликворе после его парентерального введения, авторы также делают вывод о проницаемости ГЭБ человека для рчЭПО и необходимости дальнейшего изучения потенциальных терапевтических эффектов ЭПО при поражениях ЦНС [34].

В этой связи, возвращаясь к вопросу поиска наиболее оптимальной схемы реализации нейропротективного потенциала ЭПО, хотелось бы привести результаты ещё нескольких экспериментальных исследований.

Целью работы В. Kellert et al было сравнение эффективности различных схем применения рчЭПО на неонатальной модели гипоксически-ишемического повреждения мозга крыс. Препарат вводился подкожно сразу после повреждения в количестве 1, 3 или 7 ежедневных инъекций по 2500, 5000, или 30000 ед/кг. Результатом стало заключение о том, что рчЭПО оказывает дозозависимый нейропротективный эффект, причем кривая носила U-образный характер. Оптимальным, по мнению авторов в этом исследовании, признано 3-х кратное введение 5000 ед/кг, а дальнейшее увеличение дозы или продолжительности лечения, не представляли преимуществ, что позволило предположить наличие возможного верхнего предела безопасности высоких доз рчЭПО [27].

Ещё одной иллюстрацией отсутствия четкого представления о дозах ЭПО, необходимых для проявления его антиишемического и нейропротекторного действия служат результаты И.М. Колесника с соавт. В работе обоснована возможность применения субэритропоэтических доз рекомбинантного эритропоэтина для фармакологического preconditionирования. Авторы показали, что в результате preconditionирования не только снижается объем некротической зоны, но и стимулируются процессы восстановления ишемизированных тканей, важную роль в которых играет неоангиогенез [35].

Таким образом, перспективность клинического исследования эффективности и безопасности именно субэритропоэтических доз ЭПО с целью церебропротекции, причем на том этапе заболевания, когда поражение ЦНС только начинает формироваться, пожалуй, очевидна.

В этом контексте хотелось бы коснуться вообще темы рационального назначения препаратов эритропоэтинового ряда на практике.

Если обратиться к инструкции любого из представленных на рынке эритропоэтинов, то там сказано, что доза препарата рассчитывается на килограмм массы тела пациента. Проведенный нами ранее опрос среди специалистов отделений нефрологии и диализа Южного федерального округа показал, что 79,1±5,0% врачей назначают препарат

без учета массы тела, как правило, 1 флакон/шприц 3 раза в неделю. Лишь 25,4±5,3% специалистов следует рекомендовать в инструкции по использованию эритропоэтинов правило титрования дозы на этапе коррекции анемии и при переводе на поддерживающую терапию эритропоэтинами. И если пациенты, получающие диализную терапию, находятся под постоянным наблюдением врача с возможностью коррекции терапии при значительном отклонении уровня гемоглобина от целевых значений, то ситуация с пациентами преддиализного пула значительно сложнее, и оценить, а тем более исправить ее без должным образом организованной диспансеризации данной категории больных невозможно [15]. С другой стороны, в целом ряде территорий сохраняется очень тревожная ситуация с обеспечением пациентов ЭПО, когда лишь единицы в преддиализном сегменте больных могут проводить терапию препаратами этой группы.

Следовательно, очевидна не только необходимость проведения дополнительных исследований по изучению клинической эффективности и безопасности различных схем применения ЭПО с учетом новых точек приложения препарата, но и создание системы реальной диспансеризации пациентов, в первую очередь, преддиализных, активно внедрять индивидуальный подход к терапии эритропоэтинами нефрологических больных.

Хотелось бы также подчеркнуть, что, как мы видим, большинство публикаций, посвященных оценке нейропротективных свойств ЭПО, касается острых или критических неврологических заболеваний и состояний, таких как инсульт, черепно-мозговая травма, острое гипоксическое повреждение.

Не меньший интерес, на наш взгляд, представляет изучение влияния ЭПО на течение хронических прогрессирующих сосудистых или дегенеративных заболеваний головного мозга, одним из ключевых проявлений которых является когнитивная дисфункция. Значимость сохранения полноценного когнитивного статуса вообще и у пациентов с ХПН в частности, являющегося залогом не только социальной адаптации и адекватного качества жизни, но и оказывающего существенное влияние на её продолжительность, очевидна.

Вместе с тем, имеются лишь единичные зарубежные (и достаточно давние) работы, анализирующие когнитивные функции на фоне применения ЭПО. В частности в исследовании А. Tzamaloukas, назначение эритропоэтинов у больных с диабетической нефропатией, получающих гемодиализ, приводило к повышению концентрации внимания и улучшало кратковременную память. Подобные результаты получены G. Grimm et al с соавт. с использованием электрофизиологических и нейрофизиологических методик.

Следует отметить, что перенести результаты, полученные зарубежными исследователями на отечественную популяцию пациентов не совсем корректно в силу наличия известных значимых различий в характере и структуре больных.

Среди современных отечественных работ можно лишь сослаться на серию публикаций М.В. Осикова с соавт., оценивавших влияние ЭПО на показатели преимущественно аффективного и психофизиологического статуса у больных ХПН, находящихся на программном гемодиализе [36]. Восстановление на фоне применения ЭПО большинства психофизиологических показателей авторы объясняли лишь его антианемическим и дезинтоксикационным эффектами [36].



Более интересны результаты опубликованного двойного слепого исследования К. Miskowiak et al, свидетельствующие о способности ЭПО модулировать когнитивные функции у здоровых добровольцев. Причем, благоприятное влияние введенного внутривенно ЭПО в суммарной дозе 40000 МЕ на память, речевую активность и эмоциональный статус происходило независимо от изменения гематокрита [37].

Кроме того, в ряде работ, высказываются мнения о возможности применения ЭПО при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз, рассеянный склероз [38] и даже при шизофрении.

Так, в ходе рандомизированного клинического исследования назначения ЭПО у больных с шизофренией, в котором пациенты получали внутривенно ЭПО в дозе 40000 ед в неделю или плацебо в течение 3 месяцев, ЭПО терапия была связана со значительным улучшением когнитивной производительности по сравнению с группой плацебо-контроля, без негативного влияния на психопатологическую симптоматику или параметры социального функционирования [39]. Однако, из-за одновременного увеличения массы эритроцитов в группе пациентов, получавших ЭПО осталось неясным, был ли этот эффект опосредован прямым нейропротекторным действием или всё же связан с увеличением доставки кислорода к мозгу [39].

Таким образом, представленный анализ экспериментальных и клинических исследований позволяет совершенно однозначно утверждать, что система ЭПО – рецептор ЭПО может рассматриваться сегодня как мультимодальный механизм, способный защищать клетки мозга различными путями. Очевидно, что перечисленные механизмы действия ЭПО, сам факт наличия рецепторов к нему в головном мозге, закономерно заставляют задуматься о том, что низкий уровень его в крови у пациентов с ХБП, особенно на ранних стадиях, может приобретать совершенно иное звучание, внося, возможно, существенный вклад в формирование и коморбидных расстройств, в первую очередь, церебральных.

Как мы знаем, успех борьбы с мозговой патологией в значительной мере зависит от выявления самых ранних признаков развития заболевания, когда еще имеется возможность существенно повлиять на динамику патологического процесса.

Тем не менее, даже за рубежом, диагностика поражений ЦНС у больных с терминальной ХПН является неадекватно заниженной в обычной клинической практике в сравнении с высокой выявляемостью при проведении целенаправленных исследований. Так, по данным А. Murray [40], при обследовании 374 больных, находящихся на заместительной терапии диализом выявлены умеренные когнитивные нарушения в 13,9%, выраженные – в 36,1%, тяжелые – 37,3%, и только в 12,7% случаев не отмечено когнитивных нарушений [40]. При этом всего в 2,9% случаев когнитивный дефицит был описан в медицинских документах у пациентов с ХПН. Как повысить выявляемость нарушений со стороны нервной системы, снизив тем самым риск неблагоприятного прогноза у нефрологических больных. Какие критерии, знакомые и понятные нефрологу найти, чтобы он мог вовремя обратить внимание на церебральный статус своих пациентов?

В свете современных представлений о механизмах эндогенного регулирования функций нейронов и их регене-

рации, актуальной проблемой как медико-биологических, так и клинических исследований, является поиск эндогенных регуляторов гомеостаза мультитропного действия, не только как предикторов, но и как потенциальных фармакологических агентов при различной патологии.

Эритропоэтин как объект для изучения именно в этом контексте представляется нам наиболее интересным.

Как известно, у здоровых людей уровень эритропоэтина в плазме низкий, но стабильный, как же, как и число, например, эритроцитов и составляет в среднем 4,3-32,9 мЕ/мл. Выработка ЭПО зависит от содержания кислорода и контролируется по механизму обратной связи. Для поддержания нормальной продукции эритроцитов достаточно концентрации ЭПО в пределах около 10–15 мМЕ/мл, и его уровень в плазме отражает синтез этого гормона в организме. Считается, что продукция ЭПО генетически детерминирована, а основным источником его образования у взрослых людей (90% эндогенного ЭПО) являются почки [2]. В физиологических условиях в ответ на уменьшение оксигенации тканей повышается синтез эритропоэтина перитубулярными интерстициальными фибробластами коркового слоя почек.

Принято считать, что с потерей массы функционирующих нефронов происходит прогрессирующая утрата почечных функций, в том числе и уменьшение выработки эритропоэтина. Вместе с тем, в последнее время появились работы, результаты которых указывают на то, что нарушение инкреторной функции почек в виде дефицита продукции ЭПО происходит уже на ранних стадиях ХПН и является не только причиной развития анемии, но и отражает степень тяжести собственно почечной недостаточности, является её ранним диагностическим признаком. По мнению отечественных и ряда зарубежных авторов лечение эритропоэтином на преддиализном этапе ХПН достоверно замедляет темп прогрессирования ХПН. В какой степени раннее назначение ЭПО способно повлиять на формирование церебральной патологии? Вполне возможно, что в головном мозге, который является самой энерго- и кислородоемкой системой нашего организма и, соответственно, наиболее чувствителен к минимальным изменениям гомеостаза, и дефициту ЭПО в том числе, патологические изменения запускаются даже раньше, чем развивается собственно ЭПО-дефицитная анемия и гипоксия, с ней связанная.

В таком случае у больных преддиализных стадий ХПН, необходимость применения ЭПО не только для коррекции анемии, но и с целью церебропротекции очевидна и является, на наш взгляд, наиболее перспективным направлением фармакотерапии у этой категории пациентов.

Кроме того, оценка уровня эндогенного ЭПО у больных с ХПН в разных стадиях заболевания и анализ прогностической значимости данного показателя представляются, безусловно, интересной научной и клинической задачей.

Подводя итог, можно констатировать, что интерес ученых к проблеме влияния эритропоэтинов на центральную нервную систему человека не вызывает сомнения. Накопленные данные свидетельствуют о том, что нейропротективный потенциал ЭПО, независимо от числа эритроцитов и количества гемоглобина, теоретически может быть реализован на разных уровнях и в рамках практически любого из ключевых патогенетических звеньев поражения церебральных структур.



Каким образом клиницисту использовать этот потенциал, на каком этапе заболевания их назначение может быть максимально эффективным, какая доза и форма применения препарата будут не только действенными, но и безопасны? Каковы преимущества такого подхода к нейропротекции по сравнению с обычной терапевтической тактикой? Для ответов на эти вопросы необходимо проведение масштабных клинических исследований среди пациентов получающих ЭПО с целью детализации оценки их как гемопозитических, так и гемодинамических и протективных эффектов, в первую очередь в отношении тканей, имею-

щих соответствующие специфические рецепторы.

Более того, необходимо подчеркнуть значимость именно мультидисциплинарного подхода к индивидуализации терапии ЭПО у пациентов с ХПН. Обсуждение этой проблемы заслуживает привлечения внимания не только нефрологов и диализных специалистов, но и неврологов, кардиологов, клинических фармакологов для поиска единых общеприемлимых подходов к ведению столь сложных пациентов.

Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. №6. С. 87-91.
2. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Анемия при диабетической нефропатии: прогностическое значение, диагностика и лечение // Consilium medicum. 2006. №9. С. 39-43.
3. Бикбов, Б.Т., Томилина, Н.А. Состояние заместительной почечной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. №3. С. 144-233.
4. Статинова Е.А. Неврологические осложнения у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом (обзор литературы) // Международный неврологический журнал. 2008. Т.18. №2. С. 144-148.
5. Галимзянова А.Х., Кладова И.В., Кивва В.Н. и др. Хроническая почечная недостаточность – неврологические и фармакоэпидемиологические аспекты // Астраханский медицинский журнал. 2008. Т.3. №4. С.19-26.
6. Бурчинский С.Г. Комбинированные нейротропные средства и проблема оптимизации фармакотерапии в неврологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т.108. №8. С. 70-75.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
8. Мухин Н.А. «Трудный больной в нефрологии // Тер. архив. 2006. Т. 78. №5. С. 5-9.
9. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике (обзор литературы) // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18. №1. С. 10 - 16.
10. Захаров, Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина // Клиническая нефрология. 2009. № 1. С. 16-21.
11. Павлов А.Д. Биологическая и клиническая роль эритропоэтина и его рецептора в негематологических тканях // Вопросы гематологии, онкологии, иммунопатологии в педиатрии. 2004. Т. 3. №1. С. 56-63.
12. Пересмотренные Европейские Рекомендации по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. REBPG for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure (пер. с англ.). / Анемия. 2005. №3. С. 1-60.
13. Шмонин А.А., Панов И.Ю., Симаненкова А.В. и др. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2010. Т.4. №3. С. 29-35.
14. Marsden J. T. Erythropoietin - measurement and clinical applications // Ann. Clin. Biochem. 2006. Vol. 43. № 2. P. 97-104.
15. Галимзянова А.Х., Кладова И.В., Кивва В.Н. и др. Фармакоэпидемиологический анализ качества лекарственной терапии у больных с хронической почечной недостаточностью // Вестник Российской Военно-Медицинской академии (приложение). 2009. Т. 25. №1. С. 580.
16. Ehrenreich, H., Weissenborn, K., Prange, H. et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke // Stroke 2009. V. 40. P. e647-e656.
17. Simon F., Scheurle A., Gröger M. et al. Comparison of carbamylated erythropoietin-FC fusion protein and recombinant human erythropoietin during porcine aortic balloon occlusion-induced spinal cord ischemia reperfusion injury // Intensive Care Med. 2011. V. 37. P. 1525-1533.
18. Bommer J., Alexiou C., Muller-Buhl U. et al Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients dose determination and clinical experience // Nephrol Dial Transplant. 1987. V. 2. P. 238-42.
19. Minnerup J., Heidrich J., Rogalewski A. et al. Эффективность эритропоэтина и его аналогов в экспериментальных моделях инсульта на животных. // Stroke. 2010. №1. P. 70-79.
20. Маслов Л.Н., Сазонова С.И. Использование цитокинов для стимуляции неоангиогенеза и регенерации сердца // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2006. Т. 69. № 5. С.70-76.
21. Kawakami M., Sekiguchi M., Sato K. et al. Erythropoietin receptor-mediated inhibition of exocytotic glutamate release confers neuroprotection during chemical ischemia // J Biol Chem. 2001. V. 276. P 39469-75.
22. Шилов В.Ю., Хасабов Н.Н. Анемия при хронической болезни почек // Лечащий врач. 2008. № 1. С. 25-31.
23. Viviani B., Bartesaghi S., Corsini E. et al. Erythropoietin protects primary hippocampal neurons increasing the expression of brain-derived neurotrophic factor // J Neurochem. 2005. V. 93, №2. P. 412-421.
24. Joyeux-Faure M. Cellular Protection by Erythropoietin: New Therapeutic Implications? // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2007. Vol. 323 (3). P. 759-762.
25. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease // Nephrol Dial Transplant. 2009. V. 24. P. 1082-1088.
26. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Коробицин Л.П. Проблема соотношения пользы и риска терапии средствами, стимулирующими эритропоэз, при диабетической нефропатии // Нефрология. 2010. Т. 14. №3. С. 32-36.
27. Kellert B.A., McPherson R.J. et al. Comparison of high-dose recombinant erythropoietin treatment regimens in brain injury newborn rats // Research In The Field Of Pediatrics. 2007. V. 61(4). P. 451-455.
28. Weber A., Dzierko M., Berns M., Felderhoff-Mueser U., Heinemann U., Maier R.F., Obladen M., Ikonomidou C., Buhner C. Neuronal damage after moderate hypoxia and erythropoietin // Neurobiology of Disease. 2005. V.20. P. 594-600.
29. Говенько Ф.С., Смутьский М.В. Применение рекомбинантного эритропоэтина в терапии тяжелых черепно-мозговых травм / XIII Национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей. Актуальные вопросы ди-



- агностики и лечения в клинике внутренних болезней. 2006. Т.2. 396 с.
30. Белоусова М.Е. Оптимизация терапии тяжелой черепно-мозговой травмы при использовании рекомбинантного эритропоэтина человека. Автореферат дисс....канд. мед. наук. Ростов на Дону: РостГМУ, 2011. 25 с.
  31. Bogoyevitch M.A. An update on the cardiac effects of erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learnt from studies in neuroprotection // Cardiovasc. Res. 2004. Vol. 63. № 2. P. 208-216.
  32. Brines M., Grasso G., Fiordaliso F. et al. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor / Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004. V. 101. P. 14907-14912.
  33. Juul S.E., McPherson R.J., Farrell F.X. et al. Erythropoietin concentrations in cerebrospinal fluid of nonhuman primates and fetal sheep following high-dose recombinant erythropoietin // Biology of the Neonate. 2004. V. 85. P. 138 - 144.
  34. Xenocostas A., Cheung W.K., Farrell F. et al. The pharmacokinetics of erythropoietin in the cerebrospinal fluid after intravenous administration of recombinant human erythropoietin // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005. V. 61. P. 189- 95.
  35. Колесник И.М., Покровский М.В. Покровская Т.Г. и др. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности // Биомедицина. 2011. № 4. С. 90-92.
  36. Осиков М.В., Ахматов К.В., Кривожижина Л.В. Патофизиологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2010. №19 (195). Вып. 23. С. 92–96.
  37. Miskowiak K., O'Sullivan U., Harmer C.J. Erythropoietin enhances hippocampal response during memory retrieval in humans // Journal of Neuroscience. 2007 с. V. 27. P. 2788 - 2792.
  38. Janik P., Kwiecinski H., Sokolowska B. et al. Erythropoietin concentration in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis // Journal of Neural Transmission. 2010. V. 117 (3). P. 343.
  39. Ehrenreich H., Hinze-Selch D., Stawicki S. et al. Improvement of cognitive function in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin // Mol Psychiatry. 2007. V. 12. P. 206-220.
  40. Murray A.M. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common // J Neurology. 2006. Jul. V. 67(2). P. 216-23.

ПОСТУПИЛА 25.02.2014

УДК 615.37:613.287

Т.С. Колмакова<sup>1</sup>, С.Н. Белик<sup>1</sup>, В.А. Чистяков<sup>2</sup>, Е.В. Моргуль<sup>1</sup>, И.Б. Чистякова<sup>2</sup>

## ХАРАКТЕРИСТИКА КЕФИРА КАК ЦЕННОГО ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

<sup>1</sup>*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра медицинской биологии и генетики,  
Россия 344022, г. Ростов-на-Дону, пер Нахичеванский, 29.*

<sup>2</sup>*НИИ биологии Южного федерального университета  
Россия 344022, Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1.*

В обзоре представлены современные сведения по изучению микробного состава кефирных грибков и пробиотических свойств кисломолочного напитка - кефира, а именно его антиканцерогенных, радиопротекторных, антигенотоксических и антимуtagenных, антиоксидантных, гипотензивных, гипогликемических, противовоспалительных и ранозаживляющих, антимикробных, иммуногенных и противоаллергических биологических эффектов.

*Ключевые слова:* пробиотики, кефирные грибки, кефир, биологические эффекты.

T.S. Kolmakova<sup>1</sup>, S.N. Belik<sup>1</sup>, V.A. Chistyakov<sup>2</sup>, E.V. Morgul<sup>1</sup>, I.B. Chistyakova<sup>2</sup>

## SEROEPIDEMIOLOGICAL RESEARCH AND ANALYSIS CHARACTERISTIC OF KEFIR, AS A VALUABLE PROBIOTIC PRODUCT AND ITS BIOLOGICAL PROPERTIES

<sup>1</sup>Rostov State Medical University Department medical biology and genetic  
29 Nakhichevsky st. Rostov-on-Don. 344022. Russia.

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Biology of Southern Federal University,  
194/1 Stachki st., Rostov-on-Don, Russia.

We present new data on the on the microbial composition and properties of probiotic kefir fungi fermented milk drink kefir, namely antikancerogenic, antimutagenic, antigenotoxic and radio-protecting, antioxidant, antihypertensive, hypoglycemic, anti-inflammatory, in wound healing, antimicrobial, and preventable and antiallergic biological effects.

*Key words:* probiotic, kefir fungi, kefir, biological effects.

Одной из важнейших задач современности является сохранение и укрепление здоровья населения. В числе ведущих факторов, определяющих поддержание здоровья и работоспособности населения, является питание. Мировые и отечественные тенденции в этой области направлены на создание ассортимента функциональных продуктов, которые оказывают регулирующее и нормализующее воздействие либо на организм в целом, либо на определенные его органы или функции [1]. Государственная политика в области здорового питания населения России отражена в Распоряжении Правительства РФ от 25.10.2010 N 1873-р «Об основах государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года» и в Распоряжении Правительства РФ от 30.06.2012 N 1134-р «Об утверждении плана мероприятий по реализации Основ государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года», важнейшей целью и задачей которой является развитие производства пищевых продуктов, обогащенных незаменимыми компонентами, специализированных продуктов детского питания, продуктов функционального назначения [2]. Важным направлением в реализации этих задач является расширение производства и повышение эффективности использования молочных продуктов, обладающих лечебно-профилактическими и защитными свойствами.

Этим требованиям наиболее полно отвечают кисломолочные продукты, содержащие микроорганизмы-пробиотики (бифидобактерии, ацидофильные молочнокислые палочки и др.), которые апатогенны для человека и обладают антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, что способствует сохранению и восстановлению нормальной микрофлоры [3].

Согласно современной классификации, пробиотики разделяются на монокомпонентные (моно-

пробиотики), в том числе сорбированные на углях; поликомпонентные (полипробиотики); пробиотики - самоэлиминирующиеся антагонисты: бациллярные, сахаромицето-содержащие, комбинированные пробиотики (синбиотики), метаболические пробиотики - препараты на основе набора микробных метаболитов.

По видовому разнообразию выделяют бифидосодержащие, включающие бифидобактерии, лактосодержащие, включающие лактобациллы, колисодержащие, содержащие кишечную палочку, состоящие из споровых бактерий и сахаромицет - самоэлиминирующиеся антагонисты. Согласно официальной номенклатуре бактерий, приведенной в определителе бактерий Берджи [4], молочнокислые бактерии объединены в семейства Lactobacillaceae (род Lactobacillus) и Streptococcaceae (роды Streptococcus, Pediococcus и Leuconostoc).

Позитивное действие кисломолочных продуктов описал великий француз Луи Пастер, что вызвало большой интерес к этой теме. Но только в конце XIX века наш выдающийся соотечественник Мечников И.И. впервые доказал, что кисломолочные продукты кроме приятного вкуса и питательной ценности, обладают еще способностью укреплять здоровье человека и плодотворно влиять на микрофлору кишечника за счет полезных бактерий. Илья Мечников в 1908 г. первым предположил, что молочные бактерии могут противостоять гнилостным процессам в кишечнике. Положительное влияние кисломолочных продуктов на организм человека, и в частности, на процесс формирования здоровой микрофлоры кишечника, начали активно изучать в начале прошлого века.

Многочисленные исследования показали высокую эффективность продуктов, содержащих пробиотические компоненты кисломолочной микрофлоры, при лечении различных желудочно-кишечных, гинекологических заболеваний, заболеваний верхних дыхательных путей, пищевой аллергии, которые, как правило, сопровождаются нарушением нормофлоры кишечника [5, 6].



Неблагоприятная экологическая обстановка, стрессы, антибиотики, некачественная питьевая вода и пища являются причинами нарушения баланса микрофлоры кишечника (дисбиоза), а также возникновения таких состояний, как синдром раздражённого кишечника, от которого страдает примерно 15—20% взрослого (30—40 лет) населения Земли. Поэтому пробиотические продукты молочного происхождения становятся продуктами выбора, так как их профилактическая и клиническая эффективность в восстановлении этих нарушений доказана целым рядом экспериментальных исследований [7].

С некоторых позиций кисломолочные продукты полезнее, чем молоко. Так, молоко усваивается организмом человека за час на 32 %, а кисломолочные напитки, такие как кефир, простокваша и другие, за то же время усваиваются практически полностью. При этом в кисломолочных продуктах сохраняются не только количественно, но и в оптимальном соотношении необходимые организму человека кальций, фосфор и другие микроэлементы, а также сохраняется полноценный аминокислотный состав белка, свойственный для молока. Но основным преимуществом кисломолочных продуктов является содержание в них молочнокислых бактерий – антагонистов гнилостных и болезнетворных микроорганизмов. Благодаря их большому видовому разнообразию кисломолочные продукты отличаются по вкусу, цвету, запаху, консистенции, биологическому и химическому составу.

Самым надежным источником полезных микроорганизмов считается кефир. Своими полезными свойствами он заметно превосходит другие кисломолочные продукты, так как относится к продуктам смешанного брожения. То есть в кефире протекают одновременно два процесса брожения: молочнокислое брожением, из-за которого кефир относят к кисломолочным напиткам; спиртовое брожение, которое вызывается молочными дрожжами. В результате молочнокислого и спиртового брожения содержание большинства основных витаминов в кисломолочных напитках возрастает, поэтому при регулярном употреблении их в пищу укрепляется нервная система [8].

При производстве кефира используют закваску, которая представляется собой кефирные грибки. Кефирные грибки – прочное симбиотическое образование. Они имеют всегда определенную структуру и передают свои свойства и структуру последующим поколениям. Они имеют неправильную форму, сильноскладчатую или бугристую поверхность, консистенция упругая, мягко-хрящеватая, размеры от 1-2 мм до 3-6 см и более. Микробиологический состав кефирного грибка весьма сложен. Он включает микроорганизмы трёх физиологических групп: молочнокислые бактерии, осуществляющие гомо- и гетероферментативное брожение, дрожжи, осуществляющие спиртовое брожение и уксуснокислые бактерии. Микробный профиль кефирных грибков, описанный разными авторами, значительно различается [9,10].

Молочнокислые бактерии представлены такими микроорганизмами, как мезофильные молочнокислые стрептококки видов *Streptococcus lactis*, *Streptococcus cremoris*; ароматообразующие бактерии видов *Streptococcus diacetylactis*, *Leuconostoc dextranicum*; молоч-

нокислые палочки рода *Lactobacillus*; уксуснокислые бактерии; дрожжи. При микроскопировании срезов кефирного грибка обнаруживаются тесные переплетенные палочковидных нитей, которые образуют структуру грибка, удерживающую остальные микроорганизмы [11]. До настоящего времени не удалось вырастить кефирный грибок путём соединения микроорганизмов, входящих в состав симбиоза. Поэтому на практике новые порции кефирных грибков получают только в результате роста и размножения ранее существовавших.

В кефирных грибах описано присутствие более 20 видов молочнокислых бактерий разных родов, более 10 родов и видов дрожжей, 2 вида уксуснокислых бактерий. Среди дрожжей описаны культуры как способные, так и не способные использовать лактозу для брожения, а также одновременное присутствие тех и других [12].

**Молочнокислые стрептококки.** По отношению к температуре молочнокислые стрептококки делят на мезофильные и термофильные. К мезофильным молочнокислым стрептококкам относятся кислотообразователи - *Streptococcus lactis*, *Streptococcus cremoris* и ароматообразующие стрептококки - *Str. diacetylactis*, *Str. acetoinicus*, *Str. paracitrovorus* (*Leuconostoc citrovorum*), *Str. citrovorus* (*Leuconostoc citrovorum*). Ароматообразующие бактерии выделяют в молочные продукты повышенное количество летучих кислот (уксусная и пропионовая) и ароматических веществ (эфир, диацетил). Мезофильные молочнокислые стрептококки обеспечивают активное кислотообразование и формирование сгустка. Их количество в готовом продукте достигает 109 КОЕ в 1 см<sup>3</sup>. Эти микроорганизмы постоянно присутствуют в кефирных грибах и кефире, на их долю приходится до 60% всей микрофлоры кефира.

К термофильным стрептококкам относится *Streptococcus thermophilus*, по сравнению с мезофильными бактериями они лучше развиваются при повышенной температуре (40-45°C, максимальная 45-50°C) и сбраживают сахарозу. Клетки располагаются в виде цепочек разной длины [13]. Gezgin Y., Akyol I., Kuley E. установили высокую ферментативную активность гистидин- и лизиндекарбоксилазы некоторых штаммов термофильного стрептококка [14].

*Str. thermophilus* обладает большей колонизационной эффективностью по сравнению с *L. Bulgaricus*, так было установлено, что стерильный желудочно-кишечный тракт у новорожденных крыс может колонизироваться *Str. thermophilus* даже без добавления в питьё лактозы, тогда как болгарская палочка в этих условиях развиваться не может. В сочетании с лактозой *Str. thermophilus* имел десятикратное преимущество конкурентного роста (1010 КОЕ/г фекалий) над *L. Bulgaricus* (102 КОЕ/г фекалий) [15]. Кроме того, *Str. thermophilus* имеет более высокую устойчивость к ферментам желудочно-кишечного тракта, чем *L. Bulgaricus* [16], что очень важно при лечении различных дисбиотических состояний и свидетельствует о значительном преимуществе использования кефира по сравнению с йогуртами при восстановлении нормофлоры кишечника.

**Термофильные молочнокислые палочки.** В группу термобактерий входят *L. helveticum*, *L. acidophilum*, *L. lactis*. Эта группа молочнокислых палочек - энергичные кислотообразователи. При оптимальной темпе-



ратуре (40-45°C) они свертывают молоко за 12 часов. Предельная кислотность может достигать 300-350°Т. Сгусток молока прочный, ровный, вкус чистый, кислый. Сбраживают большинство углеводов.

**Мезофильные молочнокислые палочки** (стрептобактерии). Их представителями являются *L. plantarum* и *L. casei*, бета-бактерии, микробактерии. *L. casei* - постоянный компонент кефирных грибков и готового кефира. Их присутствие долгое время считалось загадкой, т.к. производство кефира идет при сравнительно низких температурах. Исследования этого явления показали, что эта группа бактерий повышает свою активность при нарушении условий культивирования кефирного грибка - повышении температуры или увеличении экспозиции культивирования, т.е. являются своеобразными индикаторами соблюдения условий технологического процесса, так как их активность приводит к повышению кислотности инкубационной среды и подавлению мезофильных молочнокислых стрептококков [17].

Уксуснокислые бактерии (*Acetobacter*) играют важную роль в симбиозе организмов кефирного грибка и формировании биологических свойств кефира. Они угнетающе действуют на дрожжи, и в то же время, увеличивают в их присутствии антибиотическую активность кефира. От количества уксуснокислых бактерий в закваске зависит консистенция и вкус кефира. При содержании в 1 мл грибковой кефирной закваски от 200 000 до 6 000 000 этих микроорганизмов кефир сохраняет типичную консистенцию и вкус. При излишнем развитии уксуснокислых бактерий начинается ослизнение кефирного грибка [18].

В настоящее время особый интерес учёных в медицине, молочной и косметической промышленности вызывает лактобионовая кислота. Это полиоксикислота нового поколения, которая образуется в результате окисления дисахарида лактозы (молочного сахара) и состоит из молекул галактозы и глюконовой кислоты, соединенных эфирной связью. В исследованиях Kiyu T., Kiso T. [19] было установлено, что именно уксуснокислые бактерии кисломолочных продуктов, в частности *Acetobacter orientalis*, являются главными микроорганизмами, синтезирующими лактобионовую кислоту.

До настоящего времени медицинское применение лактобионовой кислоты ограничивалось растворами для консервации трансплантируемых органов, а также растворами антибиотиков, предназначенными для внутривенного введения, где она также выступала в качестве стабилизатора. Стабилизирующие свойства лактобионовой кислоты связаны с ее способностью образовывать хелатные комплексы с железом и другими металлами переменной валентности, катализирующими процессы свободнорадикального окисления [20].

Исследования возможных направлений применения лактобионовой кислоты в пищевой промышленности направлены на сокращение продолжительности сквашивания кисломолочных продуктов, устранение горечи и улучшение аромата, вкусовых характеристик заквасок, а также на защиту от окисления частично гидрогенизованных растительных жиров. Кроме того, лактобионат кальция участвует в повышении свежести продуктов. Данные относительно использования лактобионовой кислоты как кишечными бактериями, так

и молочнокислыми малы. В то же время известно, что лактобионовая кислота наряду с лактулозой и лактитолом является производным лактозы, устойчивым к перевариванию в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта человека, что позволяет ей усваиваться кишечной микрофлорой [21].

**Дрожжи** - микроорганизмы, наиболее прочно связанные со стромой кефирного грибка. Дрожжи, встречающиеся в кефире, можно разделить на три группы. Первая группа - это дрожжи, сбраживающие лактозу. Располагаются в периферических слоях грибка и обладают самой высокой антибиотической активностью по отношению к *E. coli*, что определяет их важную роль в формировании качества продукта. Наиболее часто встречаются следующие виды дрожжей этой группы: *Saccharomyces lactis*, *Saccharomyces fragilis*, *Torulopsis kefir*, *Torulopsis sphaerica*, *Candida pseudotropicalis* и др. Вторая - дрожжи, не сбраживающие лактозу, но сбраживающие другие сахара. Располагаются в глубинных слоях грибка. Такими дрожжами являются большинство видов дрожжей рода *Saccharomyces*. И третья группа дрожжей, которые не способны к спиртовому брожению, но потребляют лактозу путем непосредственного окисления (в молоке растут, но лактозу не сбраживают). К таким дрожжам относятся дрожжи родов *Mycoderma*, *Torula* [8,11,13].

При нарушении условий культивирования кефирных грибков в их составе могут оказаться посторонние микроорганизмы, например бактерии группы кишечной палочки, *Oidium lactis* - гриб порядка гифомицетов из группы несовершенных грибов, который вызывает спиртовое брожение и снижает этим качество кисломолочных продуктов, а также *Mycoderma* - плёнчатые дрожжи, которые, развиваясь на поверхности кефира при доступе воздуха, разлагают спирт, обогащая его летучими кислотами, придающими кефиру острый вкус, что снижает его органолептические свойства.

Дрожжи вызывают не только спиртовое брожение, но и продуцируют витамины группы В, антибиотические вещества, способные подавлять развитие туберкулезной палочки и других патогенных микроорганизмов. Продукты жизнедеятельности дрожжей активизируют развитие молочнокислых бактерий.

В России кефир является самым потребляемым питательным кисломолочным продуктом. Ежемесячно производится более 1 млн тонн кефира. Производство кефира строго регламентируется рядом законодательных актов. Так на уровне Федерального законодательства [22] установлены допустимые уровни содержания потенциально опасных веществ и микроорганизмов в кефире, а также его органолептические, физико-химические и микробиологические показатели. Требования к качеству кефира предъявляются в соответствии с действующим ГОСТом 52093-2003: в 100 граммах кефира массовая доля жира может составлять от 0,1 до 9%, белка - 2,6 - 2,8%, он должен иметь кислотность 85-130°Т. Оптимальная температура хранения кефира 4±2°C. Микробиологические показатели продукта должны соответствовать СанПиН 2.3.2.1078-01. Количество молочнокислых организмов (КОЕ) - живых микроорганизмов - в 1 грамме кефира на конец срока годности должно быть не менее 107 КОЕ/см<sup>3</sup>, а дрожжей - не менее 104 КОЕ/см<sup>3</sup>.



В нашей стране, изначально, кефир использовался только как лекарственное средство. Его целебные свойства связаны с наличием практически всех водорастворимых витаминов (А, С, В1, В2, D, РР и др.) и широкого спектра микроэлементов (кальций, натрий, калий, магний, фосфор, железо), высокой ферментативной активности, наличием свободных аминокислот и органических кислот, которые обеспечивают антибактериальные свойства кефира. Лечебное действие кефира во многом обусловлено молочной кислотой, которая является антисептиком, нормализует перистальтику кишечника, способствует расщеплению молочного белка казеина, который содержит незаменимые аминокислоты. Триптофан, одна из незаменимых аминокислот, в большом количестве содержится в кефире и хорошо известна своим успокаивающим действием, которое усиливается кальцием и магнием. Кроме того, кислая среда, образуемая кефиром в желудке, способствует хорошему усвоению этих микроэлементов.

Все вышеперечисленные положительные биологические свойства кефира подтверждены множеством экспериментальных и клинических исследований в различных областях медицины.

В работе Cenesiz S. et al. исследовалась способность кефира подавлять прооксидантный эффект вводимого подкожно канцерогенного соединения азоксиметана. В качестве маркеров уровня свободнорадикального окисления использовали содержание глутатиона, малонового диальдегида, оксида азота в печени, селезенке, желудке и кишечнике. Прооксидантный эффект исследованного соединения у животных, получавших разбавленный равным объемом воды кефир, был в целом менее выражен. Так, индукция уровня оксида азота в варианте с введением канцерогена без протектора наблюдалась во всех исследованных органах. Использование кефира позволило снизить уровень образования активных форм кислорода, при этом в селезенке и кишечнике уровень NO не отличался от контроля. Таким образом, антиоксидантный эффект кефира проявляется при действии высокотоксичных канцерогенных соединений [23].

Широкий спектр феноменов адаптогенной активности кефира позволяет предположить, что в их основе лежит некий общий механизм или группа родственных механизмов. Согласно данным ряда авторов, такие механизмы могут быть основаны на антиоксидантной активности компонентов кефира и их способности защищать от повреждения ДНК.

В работе Teruya K. et al. способность кефира защищать клетки кишечных крипт от рентгеновского излучения была оценена более системно [24]. Разбавленный в 2 и 10 раз супернатант кефира вводили мышам в течение одной недели до облучения дозой 8 Гр (мощность дозы 2 Гр/мин) и в течение 15 дней после облучения. Выживаемость в группе животных, не получавших кефир, на 4-9 день после облучения снизилась на 30%, животные в группах, получавших кефир, начали гибнуть только на 10 день. Морфологический анализ и иммуногистохимические исследования показали, что прием кефира защищает клетки крипт от радиационного повреждения и усиливает их регенерацию. Обнаружено также, что принимаемый перорально порошок лиофилизированного кефира статистически значимо снижает

потерю массы тестикул при облучении самцов мышей в дозе 8 Гр. Авторы делают вывод, что по комплексу показателей кефир не уступает лучшим из известных на сегодняшний день радиопротекторов.

Антигенотоксическое действие кефира не ограничивается влиянием на физические мутагены. Grishina et al. [25] предприняли попытку оценить способность кефира и айрана защищать клетки кишечника от действия содержащихся в фекалиях канцерогенов. Эксперименты показали, что по способности «перехватывать АФК» кефир значительно превосходит цельное молоко. При помощи метода DNA-comet было показано, что обработка клеток человеческой аденокарциномы супернатантом кефира защищает их ДНК от повреждений вызванных генотоксинами, содержащимися в вытяжке человеческих фекалий. Химический анализ показал, что оба пробиотических напитка содержат высокие концентрации молочной и уксусной кислот и значительно меньше капроновой и масляной кислот, чем цельное молоко.

В работе Liu J. R. et al. [26] исследовали антимуtagenные и антиоксидантные свойства кефирных, полученных из коровьего и соевого молока. Для оценки антимутагенной активности использовали классический метод учета реверсий к прототрофности у штамма *Salmonella typhimurium* TA98 индуцированных метилнитрозогуанидином и нитрохинолиноксидом. Антиоксидантную активность определяли по способности инактивировать активные формы кислорода, ингибировать перекисное окисление липидов, хелатировать ионы железа и повышать активность ферментов-антиоксидантов глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы. Оба кефира продемонстрировали значительно большую антимутагенную и антиоксидантную активность, чем коровье и соевое молоко.

Aoi W. et al. [27] исследовали влияние кефирного напитка на устойчивость мышц к тяжелым физическим упражнениям. Эксперименты проводили на крысах Wistar. Были сформированы контрольная группа животных, группа подверженная тяжелым, вызывающим стресс, физическим нагрузкам (часовой бег со скоростью 26 м/мин), группа, получавшая пробиотический кефирный напиток на основе *Lactobacillus helveticus* и *Saccharomyces cerevisiae*, группа, получавшая физическую нагрузку и принимавшая кефирный напиток. В результате проведенных тестов было установлено, что физические упражнения повышают активность сывороточной креатинкиназы и миелопероксидазы, а также содержание продуктов перекисного окисления, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. Эти изменения были значительно меньше у крыс в группе, получавшей пробиотический напиток. Как показали дальнейшие эксперименты, уровень воспаления, индуцированного нагрузкой, также снижается в результате приема кефирного напитка. Кроме этого, у животных, получавших напиток в рационах, был выше и уровень экспрессии ферментов-антиоксидантов.

Влияние кефира на антиоксидантный статус употребляющих его людей может быть и опосредованным. Селен является важнейшим микроэлементом. Его дефицит приводит к снижению активности селенсодержащих ферментов-антиоксидантов, в частности глутатионпероксидазы. В 2008 году Alzate et al, исследовали



органические производные селена, образующиеся при ферментации молока бактериями – продуцентами йогурта и грибами-сахаромицетами – продуцентами кефира. В коровье молоко вводили неорганические соли селена и культуры пробиотических микроорганизмов. По мере ферментации в продуктах накапливаются органические селеносодержащие соединения. В культуре лактобактерий преобладает селеноцистеин и метиселеноцистеин, в культуре *Saccharomyces* селенометионин. При этом соединения, генерируемые при росте дрожжей были более стабильными, их концентрация не падала через 15 дней после достижения стационарной фазы роста микроорганизмов. Таким образом, комплекс пробиотических микроорганизмов кефира, в который входят и дрожжи и лактобактерии способен переводить селен в органические формы с низкой токсичностью и высокой усвояемостью [28].

В настоящее время в России на долю сердечно-сосудистых (ССЗ) заболеваний в структуре общей смертности приходится более 55%. Артериальная гипертония (АГ) является основным фактором риска, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ среди населения России. Вероятность возникновения таких заболеваний, как острое нарушение мозгового кровообращения и ишемической болезни сердца (ИБС) при гипертонической болезни (ГБ), возрастает в 4-6 и 2-3 раза соответственно. В связи с этим для профилактики АГ и в комплексной терапии этого состояния актуальным является применение кисломолочных продуктов, обладающих гипотензивными свойствами, к числу которых относится кефир.

Подтверждением этому служат данные экспериментального исследования воздействия кефира в сочетании с низкими дозами аспирина (10 мг/кг) на величину артериального давления и уровень почечного апоптоза у крыс с экспериментальной гипертензией, спровоцированной гиперсолевой (ГС) 4-х недельной диетой (8,0% NaCl). Результаты исследования показали у крыс на ГС диете значительное увеличение систолического, диастолического и пульсового артериального давления по сравнению контрольными значениями. Введение в рацион кефира существенно снижало уровень этих показателей, а также катепсина-В и уменьшало фрагментацию ДНК. Таким образом, было показано, что кефир и низкие дозы аспирина уменьшают функциональные нарушения почек, вызванные ГС диетой. При этом кефир играет роль ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [29]. Способность кефира снижать АД и ЧСС за счёт ингибирования АПФ у крыс с экспериментальной гипертензией, так же доказана в работах Rodríguez-Figueroa J.C., González-Córdova A.F. [30].

Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний также целесообразно использование функционального продукта на основе кефира с настоем лекарственного растения боярышника кроваво-красного *Crataegus sanguinea*. В сочетании с гипотензивными свойствами кефира этот продукт может стать очень эффективным компонентом профилактики и лечения артериальной гипертензии [31].

В последние годы особый интерес вызывают системные эффекты биологически активных пептидов, которые продуцируются кефирными микроорганизмами в процессе ферментации молока. Биологически актив-

ные пептиды активируют иммунитет за счет стимуляции макрофагов, повышения фагоцитоза, увеличивают уровень NO и продукцию цитокинов и стимулируют повышение уровня IgG и IgA и В-лимфоцитов.

Похожие результаты были получены и на людях. У здоровых добровольцев, потреблявших 200 мл кефира ежедневно, в течение шести недель определяли в сыворотке крови уровни фактора некроза опухоли-а (TNF-а), интерлейкинов – 1,5,8, (ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-8) и трансформирующего фактора роста-б (TGF-б). Отмечено достоверное снижение содержания уровня ИЛ-8 в сыворотке крови на 3-й, 6-й неделе и 9-й неделе по сравнению с исходным значением (0-вая неделя). Уровень ИЛ-5 максимально увеличился на 3-й неделе и снизился к 9-й неделе, т.е. наблюдался «эффект маятника». Потребление кефира вызвало увеличение уровня TNF-а. Уровни других цитокинов (ИЛ-1 и TGF-б) при использовании кефира существенно не изменились. Эти результаты показали, что использование кефира вызывает активацию иммунного ответа типа TH1 и снижает TH2-тип ответа и, соответственно, уменьшает вероятность возникновения аллергических реакций. Авторы предполагают, что повышение ИЛ-5 стимулирует синтез секреторного IgA в слизистой оболочке пищеварительного тракта, повышая эффективность иммунного ответа в просвете кишечника. С другой стороны, снижение уровня ИЛ-8 при употреблении кефира, может контролировать воспалительный ответ, подавляя активацию хемотаксиса нейтрофилов [32].

Способность *Lactobacillus*, выделенных из кефира, значительно сокращать производство хемокинового интерлейкина-8 подтверждена в исследованиях интенсивности воспалительного ответа клеток, индуцированных *Salmonella Typhimurium* DT104 в присутствии молочнокислых бактерий [33].

Противовоспалительные и ранозаживляющие эффекты кефира также были оценены на экспериментальной модели агрессивного эзофагита у крыс, индуцированного 5% - раствором NaOH [34]. Были сформированы группа I - (контрольная), Группа II - (животные с агрессивным эзофагитом (без лечения) и III Группа - (агрессивный эзофагит + лечение кефиром). Результаты гистопатологического исследования показали, что у животных, получавших кефир, после каустической травмы признаки воспаления слизистой пищевода отсутствовали, либо были значительно меньше, чем у крыс, не получавших кефир. На седьмой день после каустической травмы признаки воспаления были у четырех крыс II группы и у трёх в III группе. Использование кефира способствовало восстановлению структуры коллагена у крыс с эзофагитом. Таким образом, было показано, что кефир обладает выраженным противовоспалительным эффектом на ранней стадии каустической травмы и оказывает положительный эффект на процесс заживления ран.

Положительное действие кефира на ранозаживление было получено и другими авторами. В результате проведённого эксперимента на крысах самцах линии Вистар с язвой желудка индуцированной нестероидными анальгетиками, было установлено развитие эрозий и язв у 100% животных, которые получали индометацин, тогда как у животных употреблявших индомето-



цин параллельно с кефиром, эрозии были выявлены в 86% случаев, при этом кефир не изменял уровня желудочной секреции [35].

Кефир обладает значительным антимикробным действием, так как содержит сильнейший антисептик – молочную кислоту, перекись водорода, лизоцим и вещества с антибиотической активностью: реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин [36]. Это чрезвычайно важно при профилактике и лечении желудочных расстройств инфекционного или какого-либо иного характера.

Доказательством этого служит работа по исследованию защитного действия смеси кефирных микроорганизмов (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus kefir*, *L. lactis*, *Kluuyveromyces marxianus* и *Saccharomyces cerevisiae*) у хомяков с экспериментальной моделью острой кишечной инфекции, спровоцированной *Clostridium difficile* [37]. Результаты исследования показали, что у шести из семи зараженных животных развилась диарея и пять животных пали в конце эксперимента. После умерщвления выживших животных было проведено гистологическое исследование слепой кишки. В гистологических срезах были выявлены отеки, инфильтраты с нейтрофилами и абсцессы. В группе животных, инфицированных и получавших лечение смесью кефирных бактерий, только у одного из семи была отмечена диарея, летальных исходов отмечено не было. В гистологических срезах выявлено лишь небольшое утолщение слизистой оболочки с наличием лимфоцитарного инфильтрата. Эти результаты показывают, что пероральное применение смеси изолированных бактерий и дрожжей кефира могут предотвратить диарейный энтероколит спровоцированный *C. difficile*.

Противовоспалительный эффект, вероятно, также обусловлен иммуногенным действием кефирной микрофлоры. При изучении влияния пробиотических кисломолочных продуктов на кишечную микрофлору, гематологические показатели и состояния иммунной системы в эксперименте *in vivo* на подопытных крысах было показано, что введение в рацион пробиотических штаммов *Bifidobacterium bifidum* 791, *Bifidobacterium longum* B-379M и *Lactobacillus acidophilus* NK1 и *Streptococcus thermophilus* в составе кисломолочных продуктов в общем количестве  $2,1 \times 10^{10}$  (7)  $\text{ко}/\text{см}^3$ , в течение трех недель оказывает положительное влияние на микробиоценоз толстой кишки. Наблюдалось значительное повышение содержания *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae* с нормальными биохимическими свойствами, зарегистрирована устойчивая тенденция к росту содержания лакто-

бактерий, снизился уровень потенциально патогенной микрофлоры. Выявлено стимулирующее влияние на иммунный статус: улучшение клеточного иммунитета (повышение относительного количества Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса) и гематологических показателей [38].

В современной эндокринологии одной из ведущих задач является поиск путей улучшения качества жизни больных сахарным диабетом. В работе авторов Nadisarputro S. et al. показано, что кефир может быть важным компонентом в диете людей, больных сахарным диабетом [39]. В эксперименте *in vivo* на крысах с индуцированной гипергликемией было установлено, что обычный кефир при ежедневном потреблении совместно с инсулиновой терапией достоверно снижает уровень глюкозы в крови, достоверно уменьшает содержание провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, TNF) по сравнению с животными, получавшими обычную инсулиновую терапию.

Значимые результаты достигнуты в изучении антиаллергических свойств кефира. В исследовании Hong W.S. et al. продемонстрировано, что употребление в пищу термически инактивированных *Lactobacillus* (*Lb.*) *kefiranofaciens* M1, выделенных из кефирных грибов, эффективно ингибировало продукцию E $\gamma$  E у животных с аллергией индуцированной овоальбумином. Изучение продукции цитокинов клетками селезеночных макрофагов показало, что уровни цитокинов, продуцируемых Т-хелперами (Th1), увеличивались, а цитокинов, продуцируемых Th2-клетками, снижались. Известно, что Th1 вырабатывают гамма интерферон и интерлейкин-2, стимулируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и активируют макрофаги. Th2 вырабатывают интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-6, стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, а также синтез антител разных классов. Эти данные свидетельствуют о том, что *Lactobacillus kefiranofaciens* M1 кефирных грибов играют важную роль в противоаллергических механизмах [40].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных позволяет заключить, что кефир является очень важным пробиотическим продуктом питания, способствующим общему оздоровлению организма. Это обусловлено целым рядом его биологических эффектов: антиканцерогенным, радиопротекторным, антигенотоксичным и антимутагенным, антиоксидантным, гипотензивным, гипогликемическим, противовоспалительным и ранозаживляющим, антимикробным, иммуногенным и противоаллергическим.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крючкова В.В., Контарева В.Ю., Шрамко М.И. и др. Перспективы развития продуктов функционального питания // Молочная промышленность. 2011. № 8. С. 36-37.
2. Бобринёва И.В. Функциональные продукты питания. - СПб.: ООО «Издательский Центр Интермедиа», 2012. - 346 с.
3. Шевелева С.А., Кузнецова Г.Г., Черкашин А.В. Влияние штаммов лактобактерий, используемых при производстве кисломолочных продуктов, на возбудителей пищевых токсикоинфекций // Вопросы питания. 2011. № 3. С. 37-40.
4. Определитель бактерий Берджи / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса, пер. с англ. в 2 т. - М.: Мир, 1997. - 756 с.
5. Крючкова В.В., Контарева В.Ю. Функциональные свойства кисломолочного биопродукта «Иммудакт» // Пищевая промышленность. 2010. № 9. С.77-78.
6. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии. - М.: Литтерра, 2009. - С. 212-214.
7. Hong Y.S., Hong K.S., Park M.H. et al. Metabonomic understanding of probiotic effects in humans with irritable bowel syndrome // J. Clin Gastroenterol. 2011. Vol. 45, No 5. P. 415-425.
8. Шевченко В.В., Малютенкова С.М., Вытовтов А.А. и др. Товароведение и экспертиза потребительских товаров. - М.: Инфра-М, 2009.



9. Gulitz A., Stadie J., Wenning M., et. al. The microbial diversity of water kefir // In J. Food Microbiol. 2011. Vol. 151, No 3. P. 284-288.
10. Градова Н.Б., Саранцева А.А. Исследование микробного профиля структурированной ассоциативной культуры микроорганизмов – кефирных грибков // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14, №5. С. 705-710.
11. Карпеня М.М. Молочное дело: учебное пособие. - Минск: Изд-во ИВЦ Минфина, 2011. - 254 с.
12. Chen H-Ch., Wang Sh.Y., Chen M.J. Microbiological study of lactic acid bacteria in kefir grains by culture-dependent and culture-independent methods // Food Microbiology. 2008. Vol. 25, No. 7. P. 492-501.
13. Лаптев С.В., Мезенцева Н.И., Каменская Е.П. Химия, микробиология и экспертиза молока и молочных продуктов. - Бийск: БТИ АлтГТУ, 2009. - 237 с
14. Gezgin Y., Akyol I., Kuley E. et. al. Biogenic amines formation in Streptococcus thermophilus isolated from home-made natural yogurt // Food Chem. 2013. Vol. 138, No.1. P. 655-662.
15. Ben-Yahia L., Mayeur C., Rul F., et. al. Growth advantage of Streptococcus thermophilus over Lactobacillus bulgaricus in vitro and in the gastrointestinal tract of gnotobiotic rats // Benef Microbes. 2012. Vol. 3, No. 3. P. 211-219.
16. García-Hernández J., Moreno Y., Chuan C. et. al. In vivo study of the survival of Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus CECT 4005T and Streptococcus thermophilus CECT 801 by DVC-FISH after consumption of fermented milk // J. Food Sci. 2012. Vol. 77, No. 10. P. 593-597.
17. Госманов Р.Г., Волков А.Х., Галиуллин А.К. и др. Санитарная микробиология: учеб. пособие. - СПб.: Лань, 2010. - 240 с.
18. Васильев Д.А. Курс лекций по микробиологии молока и молокопродуктов // Gendocs.ru: онлайн документы, учебные материалы [Электронный ресурс]. URL: [http://www.gendocs.ru/v38318/vasiliev\\_d\\_a\\_kurs\\_lektsiy\\_po\\_mikrobiologii\\_moloka\\_i\\_molokoproductov](http://www.gendocs.ru/v38318/vasiliev_d_a_kurs_lektsiy_po_mikrobiologii_moloka_i_molokoproductov) (28.02.2014).
19. Kiryu T., Kiso T., Nakano H. et. al. Involvement of Acetobacter orientalis in the production of lactobionic acid in Caucasian yogurt («Caspian Sea yogurt») in Japan // J. Dairy Sci. 2009. Vol. 92, No. 1. P. 25-34.
20. Лащинина Е. Полиоксикислоты – новое поколение косметических ингредиентов // Журнал по прикладной эстетике. 2008. № 6. С. 64-65.
21. Грицаева М.В., Серов А.В., Рябцева С.А. и др. Лактобионовая кислота и перспективы ее использования // Молочная промышленность. 2008. №12. С. 23-26.
22. Российская Федерация. Законы. N 88-ФЗ Технический регламент на молоко и молочную продукцию: федер. Закон: [принят Гос. Думой 23 мая 2008 г. одобрен Советом Федерации 30 мая 2008 г.] // Российская газета. 2008. 20 июня. Федер. вып. № 4688.
23. Cenesiz S., Devrim A.K., Kamber U., et. al. The effect of kefir on glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels in mice with colonic abnormal crypt formation (ACF) induced by azoxymethane (AOM) // Dtsch Tierarztl Wochenschr. 2008. Vol. 115, No. 1. P. 15-19.
24. Teruya K., Myojin-Maekawa Y., Shimamoto F. et al. Protective effects of the fermented milk Kefir on X-ray irradiation-induced intestinal damage in B6C3F1 mice // Biol Pharm Bull. 2013. Vol. 36, No. 3. P. 352-359.
25. Grishina A., Kulikova I., Alieva L. et al. Antigenotoxic effect of kefir and ayan supernatants on fecal water-induced DNA damage in human colon cells // Nutr Cancer. 2011. Vol. 63, No. 1. P. 73-79.
26. Liu J.R., Chen M.J., Lin C.W. Antimutagenic and antioxidant properties of milk-kefir and soymilk-kefir // J. Agric Food Chem. 2005. Vol. 53, No. 7. P. 2467-2474.
27. Aoi W., Naito Y., Nakamura T. et al. Inhibitory effect of fermented milk on delayed-onset muscle damage after Exercise // J. Nutr. Biochem. 2007. Vol. 18, No. 2. P. 140-145.
28. Alzate A., Fernández-Fernández A., Pérez-Conde M.C. et al. Comparison of biotransformation of inorganic selenium by Lactobacillus and Saccharomyces in lactic fermentation process of yogurt and kefir // J. Agric Food Chem. 2008. Vol. 56, No. 18. P. 8728-8736.
29. Kanbak G., Uzuner K., Kuşat Ol K. et al. Effect of kefir and low-dose aspirin on arterial blood pressure measurements and renal apoptosis in unihypertensive rats with 4 weeks salt diet // Clin Exp Hypertens. 2013. Vol. 30. P. 345-349.
30. Rodríguez-Figueroa J.C., González-Córdova A.F., Astiazaran-García H. et al. Hypotensive and heart rate-lowering effects in rats receiving milk fermented by specific Lactococcus lactis strains // Br. J. Nutr. 2013. Vol. 109, No. 5. P. 827-833.
31. Черных И.А. Разработка рецептуры кисломолочного продукта (кефира) с настоем лекарственного растения (боярышника) для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Успехи современного естествознания. 2012. № 6. С. 140-146.
32. Adiloğlu A. K., Gönülateş N., İşler M. et al. The effect of kefir consumption on human immune system: a cytokine study // Mikrobiyol Bul. 2013. Vol. 47, No. 2. P. 273-281.
33. Carey C.M., Kostrzynska M. Lactic acid bacteria and bifidobacteria attenuate the proinflammatory response in intestinal epithelial cells induced by Salmonella enterica serovar Typhimurium // Can. J. Microbiol. 2013. Vol. 59, No. 1. P. 9-17.
34. Yasar M., Taskin A.K., Kaya B. et al. The early anti-inflammatory effect of Kefir in experimental corrosive esophagitis // Ann Ital Chir. 2012. Vol. 17. P. 451-459.
35. Orhan Y.T., Karagözlü C., Sarioğlu S. et al. A study on the protective activity of kefir against gastric ulcer // Turk J. Gastroenterol. 2012. Vol. 23, No. 4. P. 333-338.
36. Кривуцев Б.И. Дисбактериоз и пробиотики // Здоровье ребёнка. 2010. № 3. С. 34.
37. Bolla P. A., Carasi P., Bolla Mde L. et al. Protective effect of a mixture of kefir-isolated lactic acid bacteria and yeasts in a hamster model of Clostridium difficile infection // Anaerobe. 2013. Vol. 21. P. 28-33.
38. Кузнецова Г.Г., Трушина Э.Н., Мустафина О.К. и др. Влияние пробиотических кисломолочных продуктов на микробиоценоз толстой кишки, гематологические показатели и клеточный иммунитет крыс (сообщение 1) // Вопросы питания. 2011. № 3. С. 31-36.
39. Hadisaputro S., Djokomoeljanto R.R., Soesatyo M.H. The effects of oral plain kefir supplementation on proinflammatory cytokine properties of the hyperglycemia Wistar rats induced by streptozotocin // Acta Med. Indones. 2012. Vol. 44. No. 2. P. 100-104.
40. Hong WS, Chen YP, Chen MJ. The antiallergic effect of kefir Lactobacilli // J. Food Sci. 2010. Vol. 75, No 8. P. 244-253.

ПОСТУПИЛА 24.09.2013



Е.Г. Колодяжная, Ю.Ю. Чеботарева, Г.М. Летифов

## К ВОПРОСУ О ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра педиатрии ФПК и ППС с курсом неонатологии*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: elenakoshe4ka@rambler.ru*

Представлены данные литературы о влиянии хронического пиелонефрита на репродуктивное здоровье девочек-подростков. Показано, что на фоне хронической болезни почек отмечаются различные репродуктивные нарушения и воспалительные гинекологические заболевания. При хроническом пиелонефрите выявляют нарушения вегетативного, гормонального статусов и адаптации. Недостаточно изучены патогенетические механизмы, связанные с развитием гиперандрогении яичникового генеза при хроническом пиелонефрите. Решение данной проблемы лежит в основе формирования системного подхода к лечению репродуктивных нарушений у девочек-подростков с хроническим пиелонефритом.

*Ключевые слова:* хронический пиелонефрит, подростки, репродуктивные нарушения.

E.G. Kolodjaschnaja, Ju.Ju. Chebotareva, G.M. Letifov

## TO THE QUESTION OF THE ETIOPATHOGENESIS OF THE DEVELOPMENT OF THE REPRODUCTIVE VIOLATIONS AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONICAL PYELONEPHRITIS IN ADOLESCENT GIRLS (LITERATURE REVIEW)

*Rostov State Medical University,*

*Department of Pediatrics of Professional and Training Development*

*Department with a Course in Neonatology*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: elenakoshe4ka@rambler.ru*

The literature data on the impact of chronic pyelonephritis on the reproductive health of adolescent girls are presented. It is shown that on the background of chronic kidney disease have different reproductive disorders and inflammatory gynecological diseases. In chronic pyelonephritis identify breaches of the vegetative, hormonal status and adaptation. Insufficiently studied pathogenic mechanisms associated with the development of ovarian hyperandrogyny being genesis in chronic pyelonephritis. Solution to this problem lies in the basis of the system approach to the treatment of reproductive disorders in adolescent girls with chronic pyelonephritis.

*Key words:* chronic pyelonephritis, adolescents, reproductive disorders.

Отличительной чертой последнего десятилетия является стабильное ухудшение соматического здоровья подрастающего поколения, что создает реальную угрозу реализации репродуктивной функции в дальнейшем [1-4]. Хронические заболевания, потенциально влияющие на репродуктивную систему, отмечаются у каждой третьей девочки младшего школьного возраста и 75% девушек, достигших

совершеннолетия [5-8]. Залогом репродуктивного здоровья является нормальное половое развитие детей и подростков. Согласно данным статистических отчетов детских гинекологов доля абсолютно здоровых девочек снизилась за 10 лет с 28,6 до 6,3%, частота гинекологических заболеваний у 15-летних составляет 77,6%, а к 17 годам – 92,5% [4, 9, 10]. Особое беспокойство вызывает репродуктивный потенциал девушек-под-



ростков, страдающих заболеваниями почек и мочевыделительной системы, при этом частота заболеваний мочеполовой системы за последние 10 лет увеличилась у школьников в 1,5 раза [10]. Данную ситуацию возможно улучшить при приоритетном развитии ювенологического направления, направленного на развитие программы улучшения здоровья подростков и юношества [10].

Учитывая процесс эмбрионального развития, мочевыводящая система и половые органы тесно связаны общностью иннервации, крово- и лимфообращения [11, 12, 13]. Эпителиальные клетки влагалища, уретры, мочевого пузыря и мочеточников являются клетками-мишенями эндогенных эстрогенов. При этом стероиды влияют не только на эпителиальные клетки и микробиоценоз, но и на структуры, определяющие функции мочевого пузыря. При исследовании состояния репродуктивного здоровья девочек-подростков с различной патологией почек и мочевыводящих путей, синдром формирующихся поликистозных яичников был выявлен у 30% обследуемых, первичная олигоменорея - у 15,1% [14, 15]. Однако литературные данные, уточняющие механизмы репродуктивных нарушений, и в частности появления гиперандрогенного синдрома надпочечникового генеза девочек подросткового возраста, страдающих хроническим пиелонефритом, практически отсутствуют.

Хронический пиелонефрит в периоде пубертата, нарушая гипоталамо-гипофизарную регуляцию полового развития, вызывает расстройство становления менструального цикла, что в последующем может обусловить бесплодие, невынашивание беременности и др. [16]. Автор отметила значительное нарушение полового развития у всех подростков с хронической почечной патологией, особенно при наличии хронического пиелонефрита, при этом наименьшее число девочек с нормальным половым развитием выявлено в группах тубулоинтерстициального нефрита и врожденных пороков развития мочевыделительной системы. В некоторых исследованиях показано, что у девочек с хронической почечной патологией уровни пролактина и кортизола в сыворотке крови были достоверно выше контрольных величин [17]. Хотелось бы отметить, что не достаточно уточнена роль надпочечниковых стероидных гормонов в формировании репродуктивных нарушений при хроническом пиелонефрите.

В структуре заболеваний мочевыводящих путей почти 20% случаев приходится на аномалии развития, нефроптоз, патологическую подвижность почек. Им сопутствует замедление темпов полового созревания, нарушение менструально-овариального цикла. Половину заболеваний составляют дизметаболическая нефропатия и кристаллурические диатезы [18]. Вклад в избыточный салурез и кристаллообразование вносят также гиперандрогения, недостаточность яичников, гипоталамический синдром, эндогенная интоксикация. Довольно часто у девушек без каких-либо жалоб при отсутствии почечного анамнеза с помощью ультразвукового исследования обнаруживают расширение чашечно-лоханочной системы. Эти бессимптомные нарушения уродинамики в сочетании с кристаллурией создают благоприятный фон для инфицирования мочевыводящих путей [19]. В целом заболевания почек протекают вполне доброкачественно, без экстраренальных симптомов и снижения функциональных показателей. Однако тенденция к ухудшению состояния репродук-

тивного здоровья у девочек-подростков на фоне вторичных хронических пиелонефритов остается малоизученной проблемой и определяет актуальность данной темы [20].

По данным литературы, вторичный хронический пиелонефрит у подростков с дисплазией соединительной ткани протекает чаще малосимптомно и проявляется лишь мочевым синдромом, двухсторонним характером поражения, сочетанностью, разнообразием врожденных аномалий развития органов мочевой системы, наличием мембрано-деструктивного процесса и недостаточностью пиридоксина, высокой степенью активности воспалительного процесса, более длительным периодом обострения и часто рецидивирующим течением [21]. По результатам комплексного обследования подростков с дисплазией соединительной ткани прослеживалось прогрессивное течение и полиорганные поражения с разной степенью выраженности в зависимости от возраста ребенка, так называемый «диспластический марш». Это термин означает хронологическую последовательность формирования клинической трансформации симптомов недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в зависимости от возраста ребенка. Обращало на себя внимание, что к подростковому возрасту у девушек с хроническими заболеваниями почек проявляется патология репродуктивной системы. Среди подростков с НДСТ отмечалась задержка и нарушения полового созревания, различные врожденные аномалии развития и сопутствующие хронические заболевания органов малого таза. Таким образом, подростки обоего пола с вторичным хроническим пиелонефритом на фоне НДСТ являются группой риска по дальнейшему осуществлению репродуктивной функции.

Некоторые исследования показывают, что репродуктивные нарушения у девочек с хроническим пиелонефритом могут быть связаны с дефицитом магния, ведь почки - главный орган гомеостаза магния [22, 23]. Хронический пиелонефрит, по мнению исследователей, является фактором риска развития нарушений гомеостаза магния за счет нарушения ионорегулирующей функции почек [24]. У девочек с хроническим пиелонефритом в обострении также отмечается достоверное повышение содержания магния в моче, что связано с нарушением ионорегулирующей функции почек при пиелонефрите.

Комплексная оценка репродуктивного потенциала девочки-подростка должна включать исследование состояния влагалищной микробиоты. Имеются работы, посвященные изучению бактериального спектра мочи, адгезивных свойств условно-патогенных микроорганизмов у детей группы риска и при ХП [18,19]. Однако вопросы биоценоза влагалища на фоне ХП девочек-подростков практически не изучены. Вместе с тем, нарушение микроэкологии влагалища значительно повышает риск возникновения и хронизации воспалительных процессов урогенитальной сферы [3].

Проблему развития репродуктивных нарушений при хроническом пиелонефрите можно рассмотреть с позиции теории общего гомеостаза и теории неспецифических адаптационных реакций (Селье Г., 1936-1972) [25]. Основную роль в поддержании постоянства внутренней среды организма играет вегетативная нервная система (ВНС), которая регулирует деятельность половых органов, которые непосредственно не участвуют в поддержании гомеостаза [26]. Влияние различных



факторов на репродуктивное и соматическое здоровье реализуется через нервную и эндокринную систему [27, 28]. Установлено, что гипоталамус – центр энергетического баланса, куда поступают импульсы с периферии. Сложные нейрогуморальные связи позволяют считать гипоталамус основным регулятором и в системе репродукции. Гипоталамус управляет расходом энергии через ВНС, гормоны гипофиза, широко вовлекая в этот процесс всю эндокринную систему.

ВНС оказывает непосредственное влияние на формирование репродуктивного здоровья. Известно, что гипоталамус и гипофиз являются не только координирующими железами ВНС, но и основными органами-мишенями репродуктивной системы, наряду с маткой и молочными железами. Выраженное преобладание холинэргических механизмов определяется в возрасте 14-15 лет, при этом существенное влияние оказывает степень половой зрелости [14, 15]. Высокий тонус симпатического отдела ВНС можно расценить как проявление хронического стрессового состояния на фоне гиперэстрогенной функции яичников. При постоянном (хроническом) воздействии патогенных стрессорных факторов происходит компенсаторное усиление трофических реакций, обеспечивающих экономный расход энергии, что осуществляется благодаря повышению тонуса парасимпатического звена. Однако асиптатикотония из физиологического явления может превратиться в патологическое и привести к снижению реактивности и развитию различных соматических и репродуктивных заболеваний, в том числе хронического пиелонефрита в сочетании с гипофункцией яичников. В результате развития хронического микробно-воспалительного процесса почек реактивность организма девочки-подростка снижается, развивается хронический стресс, переактивация или антистрессорные реакции низких уровней реактивности [25, 1,2, 3, 18,19]. Развитие стресса является неспецифической основой соматических болезней (в данном случае - хронический пиелонефрит) и, как, следствие, репродуктивной патологии. Стресс, тревога, острая потеря или прибавка массы тела приводят к угнетению еще неустойчивого, несформированного циркалярного ритма пульсации гонадотропинов. Любой стресс может увеличить надпочечниковый вклад в образование предшественников эстрогенов и последующие их превращения в эстроге-

ны и развитие гиперандрогенной дисфункции яичников у подростков [3, 14,15].

Известно, что в периоде полового созревания даже при установившемся регулярном менструальном цикле репродуктивной системе свойственна значительная лабильность и чувствительность к воздействию различных неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. До конца пубертатного периода (возрастная граница окончания пубертата крайне индивидуальна и может достигать в некоторых случаях до 25 лет (ВОЗ)) даже малые стрессорные воздействия (перенесенные ОРВИ и т.д.) могут оказать выраженное повреждающее действие на репродуктивную систему. Стрессорные воздействия в условиях длительного течения микробно-воспалительного процесса в почках постепенно приводят гипоталамо-гипофизарную систему к декомпенсации, при которой очередное обострение хронического пиелонефрита является тем фактором, на который нейроэндокринная система не может адекватно ответить. Подобная высокая чувствительность требует от врача щадящего применения медикаментозных, в том числе антибиотиков, гормональных средств.

Таким образом, у девочек-подростков на фоне хронического пиелонефрита в возможно развитие ранней репродуктивной патологии на фоне нарушения гормонального статуса, микробно-воспалительного процесса и дефицита микроэлементов. Однако, по данным литературы, остаются недостаточно изученными патогенетические механизмы, связанные с формированием неспецифической резистентности, а также развитием гиперандрогении яичникового генеза при хроническом пиелонефрите. Проблему репродуктивных нарушений при хроническом пиелонефрите необходимо проанализировать с позиции теории адаптационных реакций. Решение данной проблемы лежит в основе формирования системного подхода к лечению репродуктивных нарушений у девочек-подростков с хроническим пиелонефритом. Изучение состояния репродуктивного потенциала девочек-подростков при хроническом течении пиелонефрита имеет актуальное значение, так как позволило разработать комплексные методы коррекции сочетанной урогенитальной патологии, а также сохранить репродуктивное здоровье данной когорты пациенток..

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков: Рук-во для врачей. – М.:Медпрактика - 2005. -340 с.
2. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей. - М.: Медпрактика-М, 2006. - 640 с.
3. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. - М.: Медицинское информационное агенство, 2009. – 698 с.
4. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. - М.: Литтерра, 2009; -375 с.
5. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Абдуллаева Р.Г. и др. Распространенность гинекологических заболеваний у девушек подростков по данным профилактических осмотров //Мать и дитя : материалы III Регионального науч. форума. – М., 2009. – С. 294–295.
6. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г. и др. Репродуктивный потенциал России – грани проблемы, перспективы коррекции // Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты : сб. тезисов Всерос. конгресса. –М., 2010. – С. 280–282.
7. Лебедева М.Г., Хамошина М.Б., Чакчурина И.А. и др. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы // Охрана репродуктивного здоровья – будущее России : матер. Всерос. конф. с международн. участием, посв. десятилетию кафедры акуш. и гинек. Медицинского факультета Белгородского государственного университета. – Белгород, 2010. – С. 165–167.
8. В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева и соавт. Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования



- ния репродуктивного потенциала (обзор литературы)// Сибирский медицинский журнал. – 2010. - Том 25, № 4, Выпуск 2. - С.9-14.
9. Баранов А.А., Шарков С.М., Яцык С.П. Репродуктивное здоровье детей Российской Федерации: проблемы и пути их решения // Рос. педиатр. журнал. - 2010. - №1. - С. 4-7.
  10. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011.-С 34-37.
  11. Зоркин С. Н., Катосова Л.К., Музыченко З.Н.. Лечение инфекции мочевыводящих путей у детей // Медицинский совет. – 2009 - №4- С.45-49.
  12. Raz R. Urinary tract infections in children - present and future // Harefuah. - 2003. - Vol. 142, № 4.- P.269 – 271.
  13. Wald E.R. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview// Curr. Opin. Pediatr. – 2004. - Vol. 16, № 1.- P.85 – 88.
  14. Чеботарева Ю.Ю. Клинические особенности синдрома формирующихся поликистозных яичников // Медицинский вестник Юга России. – 2011 - №2. – С. 109-113.
  15. Чеботарева Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение //Международный эндокринологический журнал. – 2011. - №6 (38). - С.105-115
  16. Маковецкая Г.А. К вопросу о хронических болезнях почек у детей // Педиатрия. - 2008. - №3. - С. 134-136.
  17. Лощенко М.А., Учакина Р.В., Козлов В.К. Структура соматической патологии подростков с хроническими заболеваниями почек // Якутский медицинский журнал. - 2012. - № 4 (40). - С. 7-9.
  18. Кривоносова Е.П., Летифов Г.М. Характер адаптационных реакций организма и физико-химические свойства мочи при пиелонефрите у детей// Педиатрия. - 2010. - Т.89, №6. - С.159-160.
  19. Хорунжий Г.В., Летифов Г.М., Кривоносова Е.П. Роль процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты в оценке адаптационных реакций организма при пиелонефрите у детей// Электронный журнал «Современные проблемы науки и образования». – 2012. - №4. URL: <http://www.science-education.ru> (Дата обращения: 27.12.2013)
  20. Fructuoso M., Castro R., Oliveira L.,Prata C., Morgado T. Quality of Life in Chronic Kidney Disease // Nefrologia. - 2011. - Vol. 31, № 1. - P. 91–96.
  21. Тимофеева Е.П. Репродуктивное здоровье подростков с вторичным хроническим пиелонефритом// Вестник Новосибирского государственного университета. – 2012. - том 10, №2.- С.192-197.
  22. Quamme GA. Control of magnesium transport in the thick ascending limb //Am J Physiol. -1989. – V. 256. – P. F197\_F210
  23. Quamme GA, De Rouffignac C. Renal magnesium handling. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. The Kidney: Physiology and Pathophysiology, Third Edition. - New York: Raven Press, 2000. – 375 p.
  24. Zaloga GP, Chernow B, Pock A et al. Hypomagnesemia is common complication of aminoglycoside therapy //Surg GynecObstet – 1984. – V. 158(6). – P. 561-565
  25. Гаркави Л.Х., Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации – М.: «ИМЕДИС», 1998. – 656 с.
  26. Покровский В.М., Коротько Г.Ф., Кобрин В.И. и др. Физиология человека: Учебник/ В двух томах. Т.1/ Под редакцией Покровского В.М., Коротько Г.Ф.- М.: Медицина, 2001. – 448 с.
  27. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. - М.: Медицина, 1981. – 318 с.
  28. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. – М.: Медицина, 1991. - С. 40-41..

ПОСТУПИЛА 07.01.2014

УДК 616-009.77

**В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, В.В. Алексеев, А.В. Каплиев, Н.С. Алексеева,  
И.М. Котиева, А.Е. Шумарин**

## **АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА**

*Ростовский государственный медицинский университет*

*Кафедра патологической физиологии*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: [ovsyannikov\\_vg@mail.ru](mailto:ovsyannikov_vg@mail.ru)*

Известно, что до тех пор, пока антиноцицептивная система функционирует в достаточной мере, боль может не развиваться даже при наличии повреждения. Один из важнейших механизмов антиноцицепции – гуморальный, т.е. образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, формирование болевого ощущения. К гуморальным механизмам обезболевания относятся - опиоидные, моноаминергические (норадреналин, дофамин, серотонин), холин- и ГАМК-ергические, канабиноидные и орексиновые системы. Поступление болевых импульсов по болевым путям стимулирует образование и выделение многих химических веществ, при действии которых и формируется эффект обезболевания на различных уровнях болевой системы.

*Ключевые слова:* антиноцицептивная система, обезболевание, боль, гуморальные механизмы.



V.G. Ovsyannikov, A.E. Boychenko, V.V. Alekseev, A.V. Kapliev, N.S. Alekseeva,  
I.M. Kotieva, A.E. Shumarin

## ANTINOCICEPTIVE SYSTEM

*Rostov State Medical University*

*Department of pathological physiology*

*Russia, 344022, Rostov on Don, Nakhichevansky str., 29. E-mail: ovsyannikov\_vg@mail.ru*

It is known that as long as antinociceptive system functions adequately pain can develop as a component of different injuries. One of the most important mechanisms of antinociception – humoral that means production of substances that block pain transmission and formation of pain feeling. Humoral mechanism includes: opioid, monoaminergic (norepinephrine, dopamine, serotonin), cholinergic, GABAergic, cannabinoid and orexin systems. Inflow of pain impulses induces production and excretion of different chemical substances which forms analgesia in different levels of pain system.

*Key words:* antinociceptive system, analgesia, pain, humoral mechanisms.

Хорошо известно, что регуляция различных функций в организме осуществляется системами, обладающими противоположными эффектами, благодаря чему и возможно поддержание функции на определенном уровне. Так, регуляция уровня сахара обеспечивается взаимодействием между эффектами инсулина и контринсулярными гормонами, уровень кальция и фосфора - влиянием кальцитонина и паратгормона, поддержание крови в жидком состоянии - свертывающей и противосвертывающей системами и т.д. Под общепризнанную категорию двуединства объективно подпадает ощущение боли, являющееся результатом взаимодействия больформирующих и больлимитирующих механизмов.

Обращая внимание на исключительно большую роль антиноцицептивной системы в формировании болевого ощущения, можно сделать заключение, что до тех пор, пока антиноцицептивная система функционирует в достаточной мере, боль может не развиваться даже при наличии повреждения. Существует мнение, что возникновение боли обусловлено недостаточностью антиноцицептивной системы [1-8].

Активация противоболевой системы происходит под влиянием болевых импульсов и это объясняет, почему и само возникновение боли является и причиной ее нивелирования и исчезновения [4,5,9].

По мнению Л.В. Калюжного и Е.В. Голанова [3], возникновение боли или, наоборот, включение антиноцицептивной системы определяется не характером действующего на организм раздражителя, а его биологической значимостью. Следовательно, если антиноцицептивная система находится в состоянии постоянной активации, боль у человека и животного на неопасное воздействие факторов внешней и внутренней среды не возникает. В процессе эволюции животного мира для выживания организма сформировались механизмы, обеспечивающие возникновение боли только на опасный (т.е. биологически чрезмерный для организма) раздражитель.

Те же авторы, анализируя последовательность формирования антиноцицептивной системы, приходят к выводу, что в филогенезе контроль болевой чувствительности начал осуществляться, прежде всего, гуморальными факторами, особенно опиатами, нервные же механизмы регуляции боли появились на поздних этапах эволюции. Система «центральное серое околоспинальное вещество - ядро шва» предопределила создание на уровне бульбарно-мезэнцефалического отдела самостоятельного механизма контроля болевой чувствительности с помощью серотонина и катехоламинов, а с развитием эмоций появился гипоталамический уровень контроля болевой чувствительности [3]. Развитие коры головного мозга способствовало формированию коркового уровня контроля болевой чувствительности, необходимого для условно-рефлекторной и поведенческой деятельности человека.

В настоящее время можно выделить три важнейших механизма антиноцицепции:

1. Поступление афферентной информации в задние рога спинного мозга по толстым миелинизированным волокнам от тактильных, температурных и рецепторов глубокой чувствительности.

2. Нисходящие тормозные влияния из центральной нервной системы (ЦНС) на уровне задних рогов спинного мозга (энкефалин -, серотони -, адренергические).

3. Гуморальные механизмы антиноцицепции (образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, формирование болевого ощущения).

Антиноцицептивная система имеет свое морфологическое строение, физиологические и биохимические (гуморальные) механизмы контроля. Для нормального ее функционирования необходим постоянный приток афферентной информации, при ее дефиците функция антиноцицептивной системы снижается. Антиноцицептивная система формируется на различных уровнях ЦНС и представлена сегментарным и центральным уровнями



контроля, а также гуморальными механизмами - опиоидной, моноаминергической (норадреналин, дофамин, серотонин), холин- и ГАМК-ергическими, канабиноидной и орексиновой системам).

Согласно современным данным, химические вещества участвуют в модуляции боли на уровне рецепторов, проведения импульсов в ЦНС и нисходящего контроля интенсивности боли.

Данная статья посвящена гуморальным механизмам антиноцицепции.

### Опиатные механизмы обезболивания

Впервые в 1973 году было установлено избирательное накопление веществ, выделенных из опия, например морфина или его аналогов, в структурах мозга у экспериментальных животных обнаружены опиатные рецепторы. Наибольшее их количество находится в отделах мозга, передающих ноцицептивную информацию. В частности, наибольшее количество опиатных рецепторов сосредоточено в таких местах передачи болевой информации, как желатинозная субстанция задних рогов спинного мозга, ретикулярная формация ствола мозга, центральное серое околосредоводное вещество, гипоталамус, таламус, лимбические структуры и кора мозга. Кроме ЦНС, опиатные рецепторы обнаружены в вегетативных ганглиях, на нервных терминалах, иннервирующих внутренние органы, надпочечниках, гладких мышцах желудка.

Опиатные рецепторы обнаружены у живых существ, начиная от рыб и заканчивая человеком. Морфин или его синтетические аналоги, а также аналогичные вещества, образующиеся в самом организме (эндогенные опиаты - энкефалины и эндорфины) связываются с опиатными рецепторами. Пресинаптическая активация опиоидных рецепторов на терминалы первого нейрона подавляет высвобождение таких нейротрансмиттеров, как субстанция Р и глутамат, обеспечивающих передачу болевых импульсов в ЦНС и формирование боли. Постсинаптическое возбуждение опиатных рецепторов вызывает подавление функции нейрона за счет гиперполяризации мембраны и, в конечном итоге, ингибирует болевое ощущение [10].

В настоящее время известна гетерогенность ряда рецепторов (адренергических ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ), дофаминергических (D1 и D2), холинергических (M и N) и гистаминергических (H1 и H2)) к химическим веществам.

В последние годы доказана неоднородность и опиатных рецепторов. Уже сейчас обнаружены пять групп опиатных рецепторов  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ -,  $\zeta$ -,  $\epsilon$ -опиатные рецепторы [10]. M-рецепторы - главная мишень опиатов, включая морфин и эндогенные опиаты. Много опиатных рецепторов обнаружено в центральном сером околосредоводном веществе головного мозга и задних рогах спинного мозга, особенно в желатинозной субстанции. Считают, что высокие концентрации  $\mu$ -рецепторов находятся в тех же областях, которые ответственны за формирование боли, а  $\delta$ -рецепторы в областях, принимающих участие в регуляции поведения и эмоций [11].

В различных структурах мозга количество опиатных рецепторов неодинаково. Отдельные структуры по плотности присутствия рецепторов разнятся в 40 раз. Очень много их содержится в миндалевидном теле, центральном сером околосредоводном веществе, гипоталамусе, медиальном таламусе, стволе мозга (ядро солитарного трак-

та и тройнично-сенсорные ядра), I и III пластинках задних рогов спинного мозга [12].

Опиатные пептиды регулируют передачу болевых импульсов на уровне спинного мозга, возбуждают нейроны ядер шва, гигантоклеточного ядра, центрального серого околосредоводного вещества, т.е. важнейших антиноцицептивных структур мозга, выполняющих важную роль нисходящего тормозного контроля боли на уровне задних рогов спинного мозга.

Анализируя роль опиатных пептидов в регуляции гемодинамики, Ю.Д.Игнатов с соавт. [13] считают, что усиление симпатической активности и ноцицептивных вазомоторных рефлексов реализуется через  $\delta$ -опиатные рецепторы разных уровней мозга. Угнетение гипертензивных реакций опосредуется через  $\mu$ -опиатные рецепторы мозга. Учитывая это, авторы предлагают осуществлять коррекцию сердечно-сосудистых реакций при боли созданием и введением антагонистов с избирательным  $\mu$ -рецепторным действием.

По данным Е.О.Брагина [14], для мозга характерна гетерогенность распределения опиатных рецепторов: от минимальных концентраций в области первичных анализаторов (S1 и S2-соматосенсорные зоны коры, височная, затылочная) до максимальных - во фронтальных и лимбических структурах.

Выяснено, что в крови и спинномозговой жидкости человека и животных имеются вещества, обладающие способностью соединяться с опиатными рецепторами. Они выделены из мозга животных, имеют структуру олигопептидов и получили название энкефалинов (мет- и лейэнкефалины). В мозге предшественниками опиоидных пептидов являются проопиомеланокортин, проэнкефалин А, проэнкефалин В [15].

Из гипоталамуса и гипофиза были получены вещества с еще большей молекулярной массой, имеющие в своем составе молекулы энкефалина и названные большими эндорфинами. Эти соединения образуются при расщеплении  $\beta$ -липотропина, а учитывая, что он выделяется с гормонами гипофиза, можно объяснить гормональное происхождение эндогенных опиоидов.  $\beta$ -эндорфин в 18-33 раза активнее морфина, и при постоянном введении его крысам у них, как и у человека, возникает привыкание. Энкефалины и эндорфины, образующиеся в организме, получили название эндогенных опиатов.

Эндогенные опиаты типа энкефалина и больших эндорфинов в наибольших концентрациях обнаружены в местах локализации опиатных рецепторов.  $\beta$ -эндорфины и содержащие их клетки располагаются в гипоталамусе, лимбических структурах, медиальном таламусе, центральном сером околосредоводном веществе. Часть клеток образуют непрерывную линию, пересекающую дно 3-го желудочка мозга. Энкефалинсодержащие волокна обнаруживаются на всех уровнях ЦНС, особенно в аркуатном ядре, пери- и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса.

Эндогенные опиоиды (эндорфины) образуются и в нейронах спинального ганглия и заднего рога спинного мозга и транспортируются к периферическим ноцицепторам. Периферические опиоиды снижают возбудимость ноцицепторов, образование и выделение возбуждающих нейротрансмиттеров [16].

В лаборатории Г.Н.Крыжановского [17] при болевом синдроме, вызванном генератором патологически усиленного возбуждения, обнаружено накопление веществ



пептидной природы с анальгетическими свойствами. Причем выраженными анальгетическими свойствами обладают экстракты спинного мозга, полученные из области генератора патологически усиленного возбуждения. Обнаружена прямая зависимость между анальгетическими свойствами выявленных пептидов и интенсивностью и продолжительностью болевого синдрома. Обеспечение анальгезии является самым важным свойством эндогенных опиатов, и это подтверждается экспериментальным путем при введении их в мозг животных.

Различные области ЦНС имеют неодинаковую чувствительность к эндорфинам и энкефалинам. Клетки головного мозга более чувствительны к энкефалинам, чем к эндорфинам. Клетки гипофиза же в 40 раз чувствительнее к эндорфинам. Обнаруженные в настоящее время суточные колебания опиоидных пептидов обуславливают, вероятно, суточные изменения порога болевой чувствительности человека. Опиатные рецепторы обратимо соединяются с наркотическими анальгетиками и последние могут быть вытеснены их антагонистами с восстановлением болевой чувствительности, например, введением налаксона. В настоящее время полагают, что в стресс-вызванной анальгезии участвуют и опиатные, и адренергические механизмы.

Исследования показали, что кроме экзо- и эндогенных опиатов в регуляции болевой чувствительности важное значение принадлежит антагонисту опиатов - налаксону. Искусственное введение налаксона на фоне обезболивания опиатами не только восстанавливает болевую чувствительность, но и усиливает ее, т.к. этот препарат полностью блокирует  $\mu$ -опиатные рецепторы. Обнаружено преимущественное сродство налаксона к  $\mu$ -рецепторам, оно в 10 раз меньше к  $\delta$ - и в 30 раз к  $\kappa$ -рецепторам. Анестезия, вызванная стрессом, не устраняется налаксоном даже при введении очень высоких доз (20 мг/кг).

Исследования последнего времени позволили выделить, в зависимости от эффектов налаксона, две разновидности анальгезии: налаксон-чувствительную, которая может быть получена в условиях длительных ноцицептивных раздражений, и налаксон-нечувствительную, которая возникает при острых болевых воздействиях. Различие эффектов налаксона объясняется включением разных механизмов антиноцицепции, т.к. при длительных и перемежающихся ноцицептивных воздействиях включается в первую очередь опиоидный и меньше адренергический механизм. При острых же болях первостепенное значение принадлежит адренергическому механизму, нежели опиоидному.

Таким образом, как экзогенные, так и эндогенные опиаты регулируют болевую чувствительность на уровне пре- и постсинаптических образований. При соединении с рецепторами пресинаптической мембраны блокируется выделение важнейших нейротрансмиттеров – глутамата и субстанции P. В результате этого передача импульса невозможна. При взаимодействии с опиатными рецепторами постсинаптической мембраны возникает ее гиперполяризация и передача болевого импульса также невозможна.

#### **Адренергические механизмы обезболивания**

Значение моноаминов исключительно велико в механизме формирования боли. Истощение моноаминов в ЦНС усиливает восприятие боли за счет уменьшения

эффективности эндогенной антиноцицептивной системы [18].

Кроме того, показано, что введение предшественника норадреналина (L-DOPS) вызывает антиноцицептивный эффект за счет увеличения в ЦНС уровня норадреналина, который, по мнению Н. Takagi и А. Narima [19], угнетает проведение импульсов на уровне задних рогов спинного мозга и супраспинально. Известно, что норадреналин тормозит проведение ноцицептивных импульсов как на сегментарном (спинной мозг), так и стволовом уровнях. Этот эффект связывают с взаимодействием его с  $\alpha 2$ -адренорецепторами, т.к. норадреналин не обнаруживается при предварительном введении  $\alpha$ -адреноблокаторов, например, фентоламина. Причем,  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -адренорецепторы существуют как постсинаптические образования.

Опиатные и адренергические рецепторы в спинном мозге опосредуют реакции животных на сильные стимулы, т.е. только определенные типы соматической стимуляции будут увеличивать выделение моноаминов и опиатных веществ в спинном мозге. В то же время на уровне ствола мозга обнаружена активация тормозных нейронов норадреналином, особенно гигантоклеточного ядра, ядер большого шва, голубого пятна и мезэнцефалической ретикулярной формации.

Норадренергические нейроны сосредоточены в латеральном отделе ствола и промежуточном мозге, особенно ими богата ретикулярная формация мозга. Часть их аксонов идет к коре мозга, а другая - к образованиям переднего мозга. Если активировать центральные адренергические структуры, формируется анальгезия с подавлением эмоционально-поведенческих реакций и гемодинамических проявлений боли. Причем адренергические механизмы супрасегментарного уровня регулируют гемодинамические реакции с участием  $\alpha 2$ -адренорецепторов [20], а сегментарного - поведенческие проявления, реализуемые через  $\alpha 1$ -адренорецепторы. По мнению А.А. Зайцева [21], сохранение на фоне опиатов реакции системы кровообращения на боль говорит о том, что резкие гемодинамические сдвиги при боли (в том числе и увеличение АД) включают болеутоляющие механизмы за счет прямого и барорецепторного влияния. Кроме того, показано, что при действии агонистов на центральные  $\alpha 2$ -адренорецепторы, осуществляющие регуляцию системы кровообращения, обеспечивается устранение прессорных реакций и одновременно повышается анальгезия, вызываемая как наркотическими, так и ненаркотическими анальгетическими средствами [22, 23]. При сильном болевом воздействии активируются эмоциональные зоны гипоталамуса и возбуждается адренергический механизм, отчего и происходит блокада болевой импульсации с последующим вовлечением и опиатного механизма. Е.О. Брагин [24] считает, что периферическая катехоламинная система подавляет, а центральная - активизирует механизм антиноцицепции.

Трансплантация хромаффинных клеток в спинальное субарахноидальное пространство ослабляет проявления острой и хронической боли в эксперименте, что лишний раз подтверждает роль катехоламинов (адреналина и норадреналина) в антиноцицепции [25]. Истощение депо моноаминаергических соединений введением резерпина, тетрабензамина блокирует анальгезию, а восстановление уровня катехоламинов нормализует ее [3]. В настоящее время доказано сопряженное участие опиоидергических



и адренергических механизмов в регуляции болевой чувствительности. Отсюда, по мнению В.А.Михайловича и Ю.Д.Игнатова [27], вытекает его прикладное значение, заключающееся в том, что появляется возможность уменьшения дозировки наркотических анальгетиков при сочетанном применении опиатных и адренопозитивных веществ. По данным вышеуказанных авторов, существует общий механизм пресинаптической регуляции норадренергической передачи возбуждения в ЦНС, в который вовлечены  $\alpha_2$ -адренорецепторы и опиатные рецепторы. Поэтому адренопозитивные средства и опиаты через независимые места связывания запускают общий механизм, обуславливающий коррекцию повышенного оборота норадреналина при отмене опиатов. Кроме того, у пациентов с толерантностью к опиатам и опиоидам удается пролонгировать медикаментозное обезболивание адренопозитивными веществами.

Дофамин в головном мозге принимает участие в формировании удовольствия, мотивации, двигательной функции.

Дофамин принимает участие и в регуляции боли, обеспечивая ее модуляцию. Последние исследования [28] показывают, что при стимуляции дофаминергических структур мозга (*corpus striatum*, *nucleus accumbens*, передняя область покрышки) или введение блокаторов обратного захвата дофамина в дофаминергических синапсах мозга увеличивает активность дофаминергической системы, что ослабляет проявления боли. Наоборот, снижение дофамина в дофаминергических структурах сопровождается повышением болевой чувствительности (гипералгезия).

Выяснено, что при болевом воздействии и стрессе резко активируется симпато-адреналовая система, мобилизуются тропные гормоны,  $\beta$ -липотропин,  $\beta$ -эндорфин и энкефалины - мощные анальгетические полипептиды гипофиза. Попадая в спинномозговую жидкость, они влияют на нейроны таламуса, центрального серого околводопроводного вещества мозга, задние рога спинного мозга, тормозя образование медиатора боли - субстанции P и обеспечивая таким образом глубокую аналгезию. Одновременно с этим усиливается, вероятно, образование серотонина в большом ядре шва, который также тормозит реализацию субстанции P. Эти же механизмы обезболивания включаются при акупунктурной стимуляции неболевых нервных волокон.

О важной роли возбуждения центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов в функционировании антиноцицепции свидетельствует высокая эффективность использования агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов (клофелин, сирдалуд) при лечении боли.

В нашей лаборатории нейрогуморальной регуляции боли были исследованы изменения уровня биогенных моноаминов в ноци- и антиноцицептивных структурах мозга крыс при острой соматической боли. Установлено, в частности, что в острый период развития болевого синдрома перестройка ноци- и антиноцицептивного взаимодействия в ЦНС проявляется гетеротопными изменениями адренергического фона с акцентом на разные функциональные элементы. В центральном звене антиноцицептивной системы - центральном сером околводопроводном веществе выявлен значительный рост всех фракций катехоламинов (адреналина, норадреналина и, особенно, дофамина). В центре ноцицепции - таламусе,

формируется диаметрально противоположная тенденция к ослаблению катехоламинергической активности. В специфических ноци- и антиноцицептивных структурах мозга, участвующих в процессах модуляции болевой и противоболевой активности, так же как и в центральном сером околводопроводном веществе, возрастает общая концентрация катехоламинов, но эта реакция дифференцирована. В соматосенсорной зоне коры резко повышается уровень дофамина, тогда как в гипоталамусе дофаминергическая доминанта сменяется норадренергической. На сегментарном уровне проведения ноцицептивной импульсации в острый период соматической боли на фоне снижения концентраций адреналина и дофамина формируется тенденция к росту фракции норадреналина.

Важно отметить, что в этот период во всех исследованных структурах головного и спинного мозга регистрируется усиление метаболизма серотонина, который, как известно, является мощным модулятором катехоламинергических эффектов в ЦНС, реализуемых на уровне  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов.

Полученные в наших исследованиях экспериментальные данные свидетельствуют о том, что центральные катехоламинергические механизмы являются необходимыми компонентами сложных процессов ноци- и антиноцицепции и их важнейших составляющих: перцепции, трансмиссии и модуляции ноцицептивного потока на сегментарном и супрасегментарном уровнях.

### Серотонинергические механизмы обезболивания

Анализ изменения уровня серотонина в плазме крови при головной боли напряжения свидетельствует о снижении его содержания и, наоборот, лечение антидепрессантами, ингибирующих его обратный захват, повышает его уровень в крови с одновременным исчезновением симптомов головной боли [29].

По данным В.А.Михайловича и Ю.Д.Игнатова [27], морфин вызывает изменение метаболизма серотонина в головном мозге и увеличение уровня его метаболита - 5-оксииндолуксусной кислоты. Полагают, что морфин, с одной стороны, непосредственно активирует серотонинергические нейроны, в результате чего усиливается его выход и метаболизм, а с другой стороны, под влиянием морфина этот эффект, возможно, связан с увеличением уровня триптофана.

Таким образом, делается вывод о том, что серотонин необходим для проявления центрального действия морфина, поскольку изменение серотонинергической медиации влияет на его анальгетический, локомоторный, эйфорический и гипотермический эффекты.

Исследования содержания серотонина и активности моноаминоксидазы в плазме крови больных, страдающих хроническими головными болями в области головы, шеи и лица показали увеличение содержания серотонина в плазме крови и снижение активности моноаминоксидазы [30].

Имеется интересное экспериментальное наблюдение, когда при раздражении ядер шва, голубого пятна, центрального серого околводопроводного вещества развивается глубокая аналгезия, вследствие накопления в спинномозговой жидкости серотонина и норадреналина. Серотонин и вещества, стимулирующие его синтез, усиливают опиатную аналгезию, снижение же серотонина



(введение парахлорамфетамина, парахлорфенилаланина, фенфлюрамина) уменьшает морфиновую анальгезию. По данным А.Б.Данилова и О.С.Давыдова [31], снижение содержания серотонина в ЦСОВ, большом ядре, и ядрах шва уменьшают анальгезию, так как серотонин способствует высвобождению  $\beta$ -эндорфинов из клеток аденогипофиза, поэтому полагают, что эффекты серотонина опосредуются эндогенными опиоидами.

Как показали исследования I.Naze [32], оральный прием предшественника серотонина L-триптофана, а также прием лекарств, повышающих уровень серотонина или блокирующих его обратный захват, увеличивают порог боли и уменьшают перцепцию боли. Кроме снижения перцепции боли, увеличение серотонина в мозге, например при акупунктуре, оказывает и антидепрессивный эффект [33].

По мнению R.Maciewicz и B.Sandrew 1985) [34], избыток серотонина, особенно в медиальном таламусе, ингибирует клетки этой зоны, реагирующие на боль. В зоне большого шва, являющегося важнейшей областью нисходящих анальгетических путей, нейротрансмиссером служит серотонин, которому принадлежит исключительная роль в генезе, например, головной боли. Установлено, что перед приступом головной боли содержание серотонина резко повышается в плазме крови с развитием вазоконстрикции. Это ведет к усилению выведения серотонина в неизменном виде с мочой, распаду его под влиянием моноаминоксидазы, а, следовательно, к уменьшению содержания этого моноамина в плазме, мозговых структурах антиноцицептивной системы и появлению боли.

В наших исследованиях, посвященных проблеме моноаминергической регуляции боли, были изучены, в частности, особенности обмена серотонина в ЦНС у крыс с острой соматической болью [35]. Установлено, что в начальный период развития острого болевого синдрома у животных повышается содержание серотонина и его метаболита - 5-оксииндолуксусной кислоты в структурах головного мозга (коре, гиппокампе, таламусе, гипоталамусе, центральном сером околводопроводном веществе, продолговатом мозге) и спинном мозге. При этом наиболее значительный подъем концентрации моноамина и 5-оксииндолуксусной кислоты отмечается в структурах, ответственных за проведение (спинной мозг), трансмиссию (ретикулярная формация) и перцепцию (кора мозга) ноцицептивных импульсов.

Факт накопления серотонина в таламусе в острый период болевого стресса, на наш взгляд, косвенно подтверждает мнение R.Maciewicz и B.Sandrew [34] о модулирующем влиянии этого моноамина на чувствительность специфических нейронов, воспринимающих и трансформирующих ноцицептивный сигнал. В то же время отмеченный в этот период в центральном сером околводопроводном веществе и гипоталамусе сдвиг метаболизма серотонина в сторону его усиленной утилизации и превращения в 5-оксииндолуксусную кислоту свидетельствует о преимущественной активации серотонинергической медиации в этих антиноцицептивных структурах.

Анализ полученных в этих исследованиях данных позволил прийти к заключению о полифункциональной роли серотонина в системе боли и как мощного модулятора ноцицептивной информации в ЦНС, и как ведущего медиатора антиноцицептивных реакций.

Синтез серотонина в мозге женщин на 50 % меньше, чем у мужчин. Это объясняет более высокую чувствительность женщин к боли и более частое ее возникновение по сравнению с мужчинами. В связи с этим в последнее время для лечения хронических головных болей напряжения используются ингибиторы обратного захвата серотонина в пресинаптической мембране. Для этой цели используют флуоксетин, пароксетин, серталиин.

Таким образом, не вызывает сомнения, что серотонинергический механизм регуляции является необходимым компонентом сложного аппарата управления процессами ноцицепции и антиноцицепции. Регулирующие эффекты серотонина проявляются на всех уровнях функциональной системы боли, включая процессы возникновения, проведения, перцепции, модуляции ноцицептивного потока и формирования антиноцицептивной составляющей в общей реакции организма на боль.

### Холинергические механизмы обезболивания

В последние годы широко и интенсивно изучается роль холинергических механизмов в формировании боли. Известно, что холинергические вещества возбуждают гиппокамп, введение морфина с холинергическими препаратами резко усиливает анальгезию. Обнаружено [36], что у интактных крыс активация холинергической системы и накопление ацетилхолина способствует анальгезии.

Введение холиномиметика – прозерина, а также M-холинергических веществ в зону центрального серого околводопроводного вещества усиливает обезболивающий эффект, что является результатом вовлечения ацетилхолина в реакцию обезболивания на уровне среднего мозга [37]. Активация холинергической системы усиливает, а блокада ее ослабляет морфиновую анестезию. Высказывается предположение [38], что связывание ацетилхолина с определенными центральными мускариновыми рецепторами стимулирует высвобождение опиоидных пептидов, вовлеченных в стресс-анальгезию.

В последнее время появились исследования, которые показывают, что при применении ботулинического токсина типа А (ВТХ-А) ослабляется интенсивность мышечной боли [39, 40]. Полагают, что такой анальгетический эффект обусловлен влиянием на нейромышечный синапс, где тормозится выделение ацетилхолина и в результате формируется мышечная релаксация. Кроме уменьшения гипервозбудимости мышц ботулинический токсин также оказывает прямое антиноцицептивное действие за счет снижения нейронной активности, уменьшения выделения нейропептидов и периферической чувствительности. Отмечено также, что влияние на интенсивность боли при введении ботулинического токсина начинается через 3 дня и достигает максимума через 4 недели. Продолжительность его анальгетического действия до 6 месяцев.

### ГАМК-ергические механизмы обезболивания

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) регулирует болевую чувствительность, подавляя эмоционально-поведенческие реакции на боль. В ЦНС преобладают два нейротрансмиттера, принимающих участие как в формировании боли, так и ее модуляции. Это глутамат и ГАМК. На их долю приходится 90% всех нейротрансмит-



теров и обнаруживаются во всех областях ЦНС, только на различных нейронах. ГАМК образуется из глутамата за счет активации фермента декарбоксилазы глутамата. Обнаружены три группы ГАМК: а, б, с. ГАМК-а локализована главным образом в головном мозге, а ГАМК-б в задних рогах спинного мозга. ГАМК-а увеличивает проницаемость мембраны нервной клетки для ионов хлора. ГАМК-б увеличивает проницаемость клеточной мембраны для ионов калия, способствуя ее гиперполяризации и невозможности передачи болевого импульса.

ГАМК освобождается при боли в задних рогах спинного мозга одновременно с глутаматом. На пресинаптических ноцицептивных терминалях ГАМК подавляет избыточное высвобождение глутамата и субстанции P, блокируя, таким образом, поступление болевых импульсов в ЦНС. В ЦНС ГАМК подавляет возбуждение нейронов при боли, хроническом стрессе, депрессии и страхе.

ГАМК подавляет формирование первичной или локализованной боли, вторичную или плохо локализованную боль и таким образом предотвращает гипералгезию и аллодинию (боль на неболевое воздействие).

Ноцицептивное воздействие сопровождается повышением уровня ГАМК и угнетением ее ферментативной инактивации в структурах переднего мозга [41]. Снижение в мозге активности фермента ГАМК-трансферазы и уменьшение в результате этого инактивации рассматривается как защитный механизм, направленный на усиление процессов торможения. Боль, активируя ГАМК и ГАМК-ергическую передачу, обеспечивает адаптацию к болевому стрессу.

При острой и хронической боли [42] первоначально обнаружена активация синтеза и катаболизма ГАМК, последующее снижение ее ферментативного разрушения и, как следствие, увеличение концентрации ГАМК в различных структурах мозга. Введение экспериментальным животным ГАМК-агонистов и ингибиторов ГАМК-трансаминазы при острой и хронической боли уменьшают нарушения поведения и соматического статуса животных. Обнаружена зависимость ГАМК-ергического болеутоляющего эффекта от функциональной активности других гуморальных антиноцицептивных механизмов – опиоид-, адрен-, холин- и серотонинергических.

Известно, что центральное серое околводопроводное вещество оказывает тормозное ГАМК-ергическое влияние на нейроны ретикулярной формации и ядер шва ствола мозга, которые принимают участие в нисходящем контроле болевого потока на спинальном (сегментарном) уровне.

Интересны взаимоотношения между ГАМК, опиатами и опиоидами. Экспериментально показано, что под влиянием последних увеличивается выход ГАМК в центральном сером околводопроводном веществе и дорсальном ядре шва у крыс.

ГАМК в больших дозах ускоряет и увеличивает длительность морфиновой анестезии. Наоборот, блокаторы ГАМК-рецепторов уменьшают интенсивность морфиновой анальгезии и эффекты энкефалинов. По данным В.А. Михайловича и Ю.Д. Игнатова [27], активация ГАМК В и опиатных рецепторов относительно независимы, в то время как анальгезия и толерантность к болеутоляющему эффекту ГАМК-агонистов реализуется с вовлечением опиоидергической системы. На сегментарном уровне

опиоид- и адренергические механизмы принимают участие в формировании толерантности к анальгетическому действию ГАМК-позитивных веществ.

Введение ГАМК-позитивных препаратов вызывает аналгезию. Например, введение агонистов ГАМК-рецепторов (баклофен, депакин) уменьшает хроническую боль у животных и нормализует их поведение. Учитывая это, считают целесообразным при хронической боли назначать ГАМК-позитивные средства (баклофен, депакин) с наркотическим анальгетиком типа промедола [43].

### Каннабиноидная система обезболивания

В последние годы важное значение в антиноцицепции придается эндогенным каннабиноидам [44, 45]. Каннабиноиды это вещества, содержащиеся в конопле или синтетические их аналоги. Реализация их эффектов осуществляется через взаимодействие с каннабиноидными  $CB_1$  и  $CB_2$  рецепторами. Наиболее высокая концентрация  $CB_1$ -рецепторов в ЦНС, особенно в фронтально-лимбических структурах мозга [46]. Они обнаруживаются и в периферических отделах нервной системы, в гипофизе, надпочечниках, сердце, легких, ЖКТ, мочевом пузыре, репродуктивных органах, клетках иммунитета. Возбуждение  $CB_1$ -рецепторов на нервных окончаниях ЦНС и периферии модулируют высвобождение возбуждающих и тормозных медиаторов, тормозя или облегчая передачу сигналов. Показано, что при возбуждении  $CB_1$ -каннабиноидных рецепторов ингибируется выделение глутамата и, как следствие, уменьшается передача болевого импульса. Такой эффект особенно важен в условиях гипералгезии или аллодинии.  $CB_2$ -рецепторы обнаружены на иммунокомпетентных клетках, их возбуждение вызывает подавление иммунитета. Использование дельта-9-тетрагидроканнабинола у людей с вызванной болью сопровождается снижением неприятных эффектов, но не влияет на ее интенсивность и гипералгезию. Отмечается уменьшение функциональной связи между миндалинами и первичной соматосенсорной корой [46]. Роль эндогенных каннабиноидов в последнее время интенсивно изучается. Так, на 6 конгрессе Европейской федерации международной ассоциации по изучению боли специальный семинар был посвящен эндогенной каннабиноидной системе и ее роли в механизмах анти- и ноцицепции. Установлено, что при хронической боли в спинном и головном мозге уровень эндогенных каннабиноидов увеличивается [47].

### Роль орексинов в обезболивании

Важная роль в антиноцицепции принадлежит орексинам. Они являются нейропептидами нейронов латеральной гипоталамической области, которая тесно связана с большинством моноаминергических ядер: норадренергический locus coeruleus, вентральной дофаминергической покрышки и гистаминергических туберомаммилярных ядер. Таким образом, орексин-содержащие нейроны латерального гипоталамуса иннервируют почти все области мозга, включая зрительный бугор, лимбическую систему, locus coeruleus, ядра шва, аркуатное ядро, туберомаммилярное ядро и латеральное маммилярное ядро.

Орексины состоят из двух структурно связанных пептидов: орексин А и орексин В. Антиноцицепция, вызван-



ная орексином, модулируется путем стимуляции гистаминергических рецепторов на супраспинальном уровне. Экспериментальные исследования на мышцах [48] показали, что введение орексина А и В значительно снижает болевые поведенческие реакции при действии термических и механических факторов. Эти же исследователи показали тесную связь между орексиновой и гистаминовой системой спинального и супраспинального уровня в формировании болевой чувствительности.

Таким образом, поступление болевых импульсов по болевым путям стимулирует образование и выделение многих химических веществ, при действии которых и формируется эффект обезболевания на различных уровнях болевой системы, т.е. в самом формировании боли заложены механизмы ее исчезновения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крыжановский Г.Н., Графова В.Н., Данилова Е.З., Игонькина С.Н., Сахарова О.П. Болевой синдром спинального происхождения // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1973. – №9. – С.31-35.
2. Крыжановский Г.Н., Графова В.Н., Данилова Е.З., Игонькина С.Н. Исследование болевого синдрома спинального происхождения (к концепции генераторного механизма болевого синдрома) // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1974. – № 7. – С. 15-20.
3. Калужный Л.В., Голанов Е.В. Центральные механизмы контроля болевой чувствительности // Успехи физиол. наук. – 1980. – № 3. – С. 85 - 115.
4. Овсянников В.Г. Боль (этиология, патогенез, принципы и механизмы лечения). – Ростов н/Д., 1990. – 80 с.
5. Овсянников В.Г. Боль // Общая патология. – Ростов-н/Д.: Цветная печать, 1997. – С. 223-236.
6. Овсянников В.Г. Боль как феномен патологии // III научная сессия РГМУ. – Ростов-н/Д., 2000. – С. 102-103.
7. Овсянников В.Г. Онтогенетические особенности центральных аминергических механизмов в норме и при острой соматической боли. – Ростов-н/Д.: Учебная типография РостГМУ, 2012. – 116 с.
8. Bingel U., Schoell E., Herken W., Buchel C., May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system // Pain. – 2007. – Vol. 131, issue 1-2. – P. 21-30.
9. Овсянников В.Г. Очерки патофизиологии боли. Учебное пособие для студентов и врачей. – Ростов-на-Дону: РГМУ, 2003. – 148 с.
10. Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J., Mazziotta J.C. Principles of Pain Management // Bradley's Neurology in Clinical Practice. – 2012. – Sixth Edition, Chapter 44. – P. 783-801.
11. Basbaum A., Moss M., Glazer E. Opiate and stimulation produced analgesia: the contribution of the mono-amines // Advances in Pain Research and Therapy. V. 5. Eds Bonica J., Lindblom U., Iggo A.N.Y.: Raven Press, 1983. – P. 323-329.
12. Лиманский Ю.П. Физиология боли. – Киев, 1986. – 93 с.
13. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., Богданов Е.Г. Роль опитных пептидов в регуляции ноцицептивных гемодинамических реакций // Матер. симпозиум. «Физиология пептидов». – Л. 1988. – С. 80 - 81.
14. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности // Успехи физиол. наук. – 1985. – Т. 16, № 1. – С. 21-42.
15. Terenins L. The endogenous opioids and other central peptides // Textbook of Pain. - Edinburgh: Churchill and Livingstone. – 1985. – P. 133-141.
16. Slipman C.W., Derby R., Simione F.A., Mayer T.G., Chou L.H., Lenrow D.A., Addi Salahadin, Chin K.R. Central influence on Pain. Interventional Spine: An Algorithmic Approach, First Edition. – 2008. – Chapter 5. – P. 39-52.
17. Крыжановский Т.Н., Данилова Е.И., Графова В.Н., Решетняк В.К. Особенности развития болевых синдромов при взаимодействии генераторов патологически усиленного возбуждения // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1994. – Т. 118, № 10. – С. 364-367.
18. Goadsby P., Lance I. Physiopathologie de la migraine // Revue du Praticien. 1990. – Vol. 40, № 5. – P. 389-393.
19. Takagi H., Narima A. Analgesic effect of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) in patients with chronic pain // European Neuro-psychopharmacology. – 1996. – Vol. 6, № 1. – P. 43-47.
20. Wei H., Petrovaara A. Peripheral administered alfa-2-adrenoreceptor agonist in modulation of chronic allodynia induced by spinal nerve ligation in the rat // Anesthesia and Analgesia. – 1997. – Vol. 85, № 5. – P. 1122-1127.
21. Зайцев А.А. Фармакологический анализ опиоид- и адренергических механизмов регуляции гемодинамических ноцицептивных реакций // Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. – Л., 1984. – С. 53-74.
22. Зайцев А.А. Особенности и механизмы болеутоляющего действия клофелина // Актуальные проблемы лекарственного обезболевания. – Л., 1989. – С. 62-65.
23. Gordon N., Heller P., Levin I. Enhancement of pentazocine-analgesia by clonidine // Pain. – 1992. – Vol. 48. – P. 167-170.
24. Брагин Е.О. Избирательные и динамические механизмы нейрохимической регуляции болевой чувствительности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1985. – 38 с.
25. Sagan I. Chromaffin cell transplants for alleviation of chronic pain // ASSAIO Journal. – 1992. – Vol. 38, № 1. – P. 24-28.
26. Decosterd I., Buchser E., Gilliard N. et al. Intrathecal implants of bovine chromaffin cells alleviate mechanical allodynia in a rat model of neuropathic Pain // Pain. – 1998. – Vol. 76, № 1-2. – P. 159-166.
27. Михайлович В.А., Игнатов Ю.Д. Болевой синдром. – Л.: Медицина, 1990. – 336 с.
28. McMahon S.B., Koltzenburg Martin, Tracey Irene, Dennis C. Turk. Representation of pain in the Brain // Wall and Melzack, Textbook of Pain. – 2013. – Sixth edition, Chapter 7. – P. 111-128.
29. Каракулова Ю.В. О патогенетических механизмах формирования головных болей напряжения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2006. – т.106, 76. – С. 52-56.
30. Ушакова С.А. Клинико-диагностическая оценка состояния серотонинергической системы и активности сукцинатдегидрогеназы у больных с болевыми синдромами: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – 1998, Саратов. – 27 стр.
31. Данилов А.Б., Давыдов О.С. // Нейропатическая боль. – М, 2007. –191 стр.
32. Haze I. Toward an understanding of the rationale for the use of dietary supplementation for chronic pain management: serotonin model // Cranio. – 1991. – Vol. 9, №4. – P. 339-343.
33. Chen A. An introduction to segmental electric acupuncture in the treatment of stress related physical and mental disorders // Acupuncture and Electro-Therapeutics Research. – 1992. – Vol. 17, № 4. – P. 273-283.
34. Maciewicz R., Sandrew B. Physiology of Pain // In Book: Evaluation and Treatment of Chronic Pain. - Urban. Schwarzenberg. Baltimore-Munchen. – 1985. – P. 17-33.
35. Овсянников В.Г., Шумарин А.Е., Зайнаб А.М., Простов И.К. Изменение содержания и соотношения серотонина и гистамина в структурах головного мозга и спинном мозге крыс при острой соматической боли различной локализации //



- Материалы V научной конференции РостГМУ. – Ростов-н/Д., 2010. – С. 190-192.
36. Ярош А.К. Роль холин- и адренергических механизмов в регуляции болевой чувствительности животных в динамике постоперационного эмоционально-болевого состояния // Республиканский межведомственный сборник «Фармакология и токсикология». – Киев, 1987. – С. 63-66.
  37. Вальдман А.В. Боль как эмоционально-стрессовая реакция и способы ее антиноцицептивной регуляции // Вести. АМН СССР. – 1980. – № 9. – С. 11 - 17.
  38. Terman G., Levis I., Liebeskind I. Endogenous Pain Inhibitory Substrates and Mechanisms Recent Advances in the Management of Pain. – 1984. – P. 43-56.
  39. Jose de Andres. Clinical experience with botulinum toxin Type A in back pain: a European Perspective // Pain Management in the 21-st Century. 2-th World Congress of the World Institute of Pain. – Istanbul, June 2001. – P. 5-7.
  40. Royal M. Clinical experience with botulinum toxin Type A in back pain: a US Perspective // Pain Management in the 21-st Century. 2-th World Congress of the World Institute of Pain. – Istanbul, June 2001. – P. 7-9.
  41. Игнатов Ю.Д., Андреев Б.В. ГАМК-ергические механизмы регуляции болевой чувствительности // Нейрофармакологические аспекты боли. – Л., 1982. – С. 61-81.
  42. Андреев Б.В. ГАМК-ергические механизмы боли и анальгезии: Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. – СПб., 1993. – 42 с.
  43. Игнатов Ю.Д. Теоретические и прикладные аспекты боли // Экспериментальные и клинические формы болеутоляющих веществ. – Л., 1986. – С. 14 - 17.
  44. Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2004. – №2 – С. 70-78.
  45. Алексеев В.А. с соавт. Боль. Руководство для врачей. – М., 2009. – 303 с.
  46. Lee M.C., Ploner M., Wiech K., Bingel U., Wanigasekera V., Brooks J., Menon D.K., Tracey I. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception // Pain. – 2013, Vol.154. - №1. – P. 124-134.
  47. Чурюканов М.В., Скоробогатых К.В., Филатова Е., Алексеев А.В., Мелкумова К.А., Бранд П.Я., Разумов Д.В., Подчуфарова Е.В. Обзорные материалы 6-го конгресса Европейской международной Ассоциации по изучению боли (9-12 сентября 2009 г. Лиссабон) // Боль. – 2009. - № 4(25). – С. 37-44.
  48. Mobarakeh J.I., Yanai K., Takahashi K., Sakurada Sh. // Future medical engineering based on Bionanotechnology: Proceedings of the final Symposium of the Tohoku University 21st Century Center of Excellence Program / Sendai International Center. – Japan, 2007. – P. 771-783.

ПОСТУПИЛА 05.06.2014



И.В. Стагниева, Н.В. Бойко

## ГОЛОВНАЯ И ЛИЦЕВАЯ БОЛЬ ПРИ РИНОСИНУСИТЕ

*Ростовский государственный медицинский университет  
кафедра болезней уха, горла, носа,*

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

Риногенная головная боль – неоднозначный термин, употребляемый в медицинской литературе. Последние исследования показали, что головная боль у больных с риносинуситом чаще является проявлением мигрени, чем воспалительных процессов в пазухах. В Международной классификации головной боли включена категория «вторичная головная боль», в которую, в свою очередь, входит головная боль при остром риносинусите с оговоркой, что другие признаки и симптомы острого синусита также присутствуют. Хронический синусит также рассматривается как причина головной боли. Контактная головная боль остается дискуссионной. Наиболее постоянным признаком риносинусита является лицевая боль.

*Ключевые слова:* головная боль, лицевая боль, риносинусит, контактная головная боль.

I.V. Stagnieva, N.V. Boyko

## HEADACHE AND FACIAL PAIN IN RHINOSINUSITIS

*Rostov State Medical University,  
ENT department*

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

Rhinogenic headache is a term that has been used in a variety of ways in the medical literature. The recent studies showed that sinus headache complaints are likely to represent migraine and seldom represent a sinus infection. The International Classification of Headache Disorders (2013) by the International Headache Society includes a category of secondary headaches, which, in turn, includes headache attributed to acute rhinosinusitis, with the stipulation that other signs and symptoms of acute sinusitis are present. Chronic rhinosinusitis is also supported as a cause of headache. Mucosal contact point as a source of headache remains contentious. The most constant symptom of rhinosinusitis is facial pain.

*Keywords:* headache, facial pain, rhinosinusitis, contact point headache.

**В**оспалительные заболевания околоносовых пазух нередко сопровождаются болевыми ощущениями – головной и лицевой болью.

Вопреки распространенным представлениям, головная боль (ГБ) при синуситах встречается нечасто. У большинства больных с симметричной двусторонней болью в лобной, височной, а иногда и с вовлечением затылочной области, при прицельном обследовании выявляется тензионная ГБ (ГБ напряжения) [1, 2], а при односторонней боли тех же локализаций - мигрень [3, 4].

В последнюю Международную классификацию ГБ [5] включена категория вторичной ГБ, которая, в свою очередь, содержит пункт «головная боль при остром синусите» с оговоркой, что другие симптомы острого синусита также присутствуют. В классификации рассматривается и хронический синусит как возможная причина ГБ. В приложении к классификации описаны варианты возникновения ГБ при патологии слизистой оболочки полости носа, раковин и перегородки носа, хотя отмечено, что обоснованность таких связей остается сомнительной. Этот пункт введен взамен так

называемых «контактных головных болей», которые были описаны в приложении ко второй редакции классификации 2004 года.

Согласно вышеупомянутой классификации, риносинусогенный характер ГБ при остром риносинусите устанавливается на основании клинических, эндоскопических и/или рентгенологических признаков риносинусита при наличии как минимум двух критериев из числа нижеследующих:

1. совпадение возникновения ГБ с началом риносинусита;
2. значительное усиление ГБ параллельно с нарастанием тяжести течения риносинусита;
3. значительное ослабление ГБ параллельно с улучшением или разрешением риносинусита;
4. усиление боли при давлении в области проекции околоносовых пазух;
5. ипсилатеральная локализация ГБ при односторонних синуситах.

Вопрос о существовании так называемой контактной риногенной ГБ остается открытым ввиду отсут-



ствия контролируемых исследований этой патологии. Тем не менее, в литературе распространено мнение, что гребни перегородки носа, контактирующие с латеральной стенкой носа и, особенно, *concha bullosa* средней носовой раковины могут стать причиной эпизодической или постоянной головной боли [6]. В этих случаях диагноз может быть подтвержден внутриносовой блокадой или аппликационной анестезией раствором лидокаина. В таких случаях хирургическое устранение контакта приводит к исчезновению головной боли [7].

Еще одним проявлением болевого синдрома при синуситах являются лицевые боли (прозопалгии).

Прозопалгии могут быть вызваны самыми разнообразными патологическими процессами. Боли в области лица наблюдаются при невритах и невралгиях чувствительных нервов, при ганглионевритах, при заболеваниях зубов, глаза, ЛОР органов, в ряде случаев возникают боли сосудистого происхождения, артрогенные, вертеброгенные, психогенные и отраженные.

Первым шагом в дифференциальной диагностике прозопалгий является решение вопроса о характере боли. С позиции патофизиологии принято различать ноцицептивную, нейропатическую и смешанную боль [8].

Ноцицептивная боль возникает при раздражении болевых рецепторов (ноцицепторов), расположенных в коже, слизистых оболочках, мышцах, суставах и пр. Раздражителями ноцицепторов могут быть как экзогенные механические, термические факторы, так и эндогенные процессы (воспаление, мышечный спазм). Характерным для этого типа боли является ее быстрый регресс после прекращения действия повреждающего фактора и после применения болеутоляющих средств.

Нейропатическая боль возникает при поражении различных отделов нервной системы, ответственных за контроль и проведение боли, причем возможно повреждение афферентной соматосенсорной системы на любом уровне, от периферических чувствительных нервов до коры больших полушарий.

Заболевания носа и околоносовых пазух, особенно воспалительного характера, сопровождаются многообразными болевыми ощущениями как в проекции пазух, так и в зонах иррадиации.

Болевой синдром при синуситах имеет сложную природу и является следствием раздражения окончаний тройничного нерва в слизистой оболочке пазух продуктами метаболизма микроорганизмов и медиаторами воспаления, повышения давления экссудата в просвете пазухи при затруднении оттока, болезненной пульсации в результате избыточного пульсового растяжения артерий. Лицевая боль может быть вызвана нарушением вентиляционной функции соустьев околоносовых пазух - это так называемая вакуумная или «утренняя» боль, возникающая вследствие понижения давления из-за резорбции воздуха. В ряде случаев боль в области верхнечелюстной пазухи может носить идиопатический характер [9].

Для синусита характерна тупая, постоянная распирающая боль, чаще в проекции пораженной пазухи, ощущение тяжести, напряжения. Иногда боль принимает пульсирующий характер. Интенсивность боли меняется в течение суток, что связано с изменением условий оттока из пазух в зависимости от положения головы. Дифференциально-диагностическим тестом может служить ослабление болевого синдрома после анемизации слизистой оболочки полости носа в результате улучшения оттока экссудата из пазухи.

Локализация, характер, местная и отдаленная иррадиация боли зависят от топики поражения околоносовых пазух [1].

Для острого максиллярного синусита характерна боль в области щеки, десен и зубов верхней челюсти.

При остром неосложненном фронтите наблюдается распирающая боль в лобной области, усиливающаяся при движении глазных яблок, при наклонах головы вперед с ощущением «прилива» к пазухе [10]. Наибольшей интенсивности боль достигает по утрам, что связано с ухудшением дренажа пазухи в горизонтальном положении. Возможна иррадиация боли в височно-теменную или височную область на стороне поражения. Для хронического фронтита характерна тупая давящая боль в области лба, усиливающаяся в вечернее время, после физического напряжения или длительного наклона головы. Боль в области лба может наблюдаться не только при фронтите, но и при заболеваниях верхнечелюстной пазухи: синуситах, кистах.

При остром этмоидите давящая боль локализуется в области корня носа, переносится и внутреннего угла глаза. Боль иррадирует в зоне иннервации второй ветви тройничного нерва, часто сопровождается слезотечением, отеком век, иногда - гиперемией конъюнктивы. Возможно появление болезненности глазного яблока.

Болевой синдром при сфеноидитах наблюдается в 96% случаев и имеет различную локализацию. Типичный признак головной боли при сфеноидите - это «проекция постоянного места» в результате ее иррадиации в то или иное место головы. Такая иррадиация болей объясняется индивидуальными особенностями иннервации различных топографоанатомических зон ветвями тройничного нерва и степенью пневматизации клиновидной кости. При малой пневматизации клиновидной пазухи боль обычно локализуется в области темени, при больших пазухах - в затылке. Очень характерна для сфеноидита проекция боли в заглазничную и лобную область. При этом у больного возникает ощущение «вдавливания» глаза. Еще одна особенность боли при сфеноидите - ее появление или усиление на солнце и в жарком помещении, а также в ночное время. В первом случае усиление боли связано с повышением вязкости экссудата и насыщением его в области выводного отверстия, во втором - с ухудшением оттока из пазухи в горизонтальном положении.

Заболевания ЛОР органов могут стать причиной возникновения невrogenных прозопалгий. К этой группе можно отнести невралгию тройничного нерва, ганглионеврит крылонебного узла (синдром Sluder), невралгию носоресничного нерва (синдром Charlin), глоссофарингеальную форму глоссодинии (синдром Sicard).

Нередко больные с прозопалгиями оказываются предметом диагностических дискуссий ЛОР врачей и неврологов, причем зачастую складывается ситуация, когда оториноларинголог выставляет диагноз «невралгия тройничного нерва», а невролог настаивает на наличии у больного хронического синусита. Действительно, установить причину возникновения лицевых болей или их связь с заболеваниями ЛОР органов бывает сложно [11]. С одной стороны, лицевые боли могут быть единственным клиническим признаком параназального синусита, а другие проявления (затрудненное носовое дыхание, выделения из носа) могут отсутствовать. В этих случаях и рентгенологическое исследование больного не всегда



может помочь диагностике, поскольку возможна клинко-рентгенологическая диссоциация, при которой даже при наличии гнойного экссудата в пазухе она выглядит на рентгенограмме интактной [12].

С другой стороны, при невралгии тройничного нерва (НТН) возможно появление постоянных «фоновых» тупых болей между приступами, что может привести к ошибочному заключению о наличии у больного синусита. Вероятность диагностической ошибки такого плана увеличивается при выраженности вегетативных нарушений, характерных для НТН: слезотечения, ринореи, гиперемии кожи и конъюнктивы, отека слизистой оболочки соответствующей половины носа и околоносовых пазух, что вызывает снижение их рентгенологической прозрачности.

Отек слизистой оболочки полости носа и пазух и увеличение ее секреции при НТН могут быть объяснены с точки зрения теории «нейрогенного воспаления» [13, 14]. Асептическое нейрогенное периваскулярное воспаление как результат процесса локального высвобождения нейропептидов из периферических нервных окончаний является значимым для сенситизации нервных окончаний при ответе на нормальные физиологические стимулы, а также для продолжения боли после уже завершившегося раздражения. В экспериментах было показано, что стимуляция чувствительных нейронов тройничного нерва вызывает экстравазацию белков плазмы, агрегацию тромбоцитов, активацию эндотелия и приводит к воспалению мягких тканей, сохраняющемуся от нескольких минут до нескольких часов [15].

По современным представлениям невралгия тройничного нерва имеет первично периферический генез. Наиболее частой причиной (80-90% случаев) НТН считается компрессия корешка тройничного нерва в полости черепа аномальной сосудистой петлей, гораздо реже встречаются одонтогенная НТН, постгерпетическая невралгия, оториногенные невралгии.

НТН зачастую имеет туннельное, компрессионное происхождение с ранним развитием структурных изменений в нерве в виде дегенерации осевых цилиндров. Компрессия различных отделов тройничного нерва поддерживает длительную патологическую импульсацию, под влиянием которой в центральных структурах создается аллогенная система, обладающая высокой возбудимостью и отвечающая на любые афферентные посылки возбуждением пароксизмального типа. Факторами, вызывающими длительную подпороговую импульсацию с периферии, может быть сдавливание веточек тройничного нерва в толще отечной слизистой оболочки околоносовых пазух при хронических синуситах, при наличии объемных процессов в пазухах – кист и опухолей верхнечелюстных пазух, остеом лобной пазухи, мукоцеле клиновидной пазухи. Мы наблюдали двух больных с невралгией второй ветви тройничного нерва, возникшей после вскрытия верхнечелюстной пазухи по Калдвелл-Люку. Причиной возникновения невралгии в этих случаях был рубцовый процесс в области подглазничного канала, вызванный высокой отслойкой мягких тканей щеки во время операции.

Основными диагностическими критериями тригеминальной невралгии являются пароксизмальный характер боли, длительность атаки не более 3 минут, наличие «курковых» или триггерных зон, абсолютного рефрактерного

периода и эффекта от терапии финлепсином [16].

В клинике НТН в периоды обострения наблюдаются кратковременные пароксизмы болей: колющих, стреляющих, кинжальных, жгучих, по типу ударов электрическим током. Боли возникают в определенной точке с типичной иррадиацией, при этом область распространения болей совпадает с зоной иннервации весьма условно и обычно выходит за границы той или иной ветви. Боли провоцируются мышечными движениями (при жевании, глотании, разговоре, туалете лица), прикосновением к «курковым» зонам, сопровождаются вегетативно-эффекторными и трофическими нарушениями, всегда носят односторонний характер. В периоде ремиссии по мере стихания болей наблюдается исчезновение «курковых» зон.

В ряде случаев при воспалительных заболеваниях околоносовых пазух появляются клинические проявления поражения нервных ганглиев, расположенных в области носа и околоносовых пазух.

Ганглионеврит крылонебного узла (ГКУ), впервые описанный канадским отоларингологом Sluder, является относительно редким заболеванием, достаточно четко очерченным как в клиническом, так и в анатомофизиологическом плане. Крылонебный узел расположен в одноименной ямке. Крылонебная ямка спереди граничит с верхнечелюстной пазухой, сзади отделяется тонкой костной пластинкой от клиновидной пазухи. Эти топографо-анатомические взаимоотношения определяют возможность воспалительных изменений в крылонебном узле при сфеноидите или максиллярном синусите. Через крылонебный узел проходят чувствительные и сосудодвигательные волокна, иннервирующие сосуды и железы слизистой оболочки полости носа, рта, глотки, пульпу верхних зубов, слезную железу и другие образования. Крылонебный узел связан с другими вегетативными ганглиями: с цилиарным, ушным, верхним шейным симпатическим, а также с тройничным и лицевым черепными нервами, - и, как недавно установлено, имеет орбитальную ветвь смешанной парасимпатической и чувствительной природы [17]. Обилие связей крылонебного узла обуславливает развитие болевых, вазомоторных и секреторных проявлений при его патологии, а также широкую иррадиацию болей.

Синдром Sluder'a клинически проявляется тремя группами симптомов: чувствительными, вегетативно-сосудистыми и эмоциональными нарушениями.

Основными проявлениями ГКУ являются сильные приступообразные боли в области лица с закладыванием одной половины носа и наличием в ней отделяемого, слезотечением. Больные описывают боли как ломящие, рвущие, жгучие, сравнивают их с ощущением «соприкосновения с расплавленным металлическим шаром», воткнутом в тело ножом.

В зависимости от иррадиации боли выделяют локальную, распространенную, двустороннюю и сочетанную формы заболевания. При локальной форме боли локализируются только в глазничной, носовой или подглазничной областях лица. При распространенной форме они иррадируют в одноименную половину лица, головы, шеи, нижние зубы, глаз, висок, ухо, твердое небо, глотку, затылок, лопатку, плечо, нередко переходя на предплечье, кисть, а иногда и туловище одноименной стороны. Во время приступа может появиться шум и звон в ухе в связи с нарушением иннервации и васкуляризации слуховой трубы. Продолжительность приступа варьирует от нескольких



минут (крайне редко) до нескольких часов, а иногда и суток. У большинства больных боль бывает очень интенсивной, особенно мучительные боли отмечаются в ночное время. У 70% больных с ГКУ в межприступном периоде сохраняются тупые боли в области корня носа и в глубине глаза.

Вегетативно-сосудистые нарушения при ГКУ весьма многообразны. Во время приступа появляются краснота и припухлость кожи лица на соответствующей стороне, покраснение глаза со слезотечением и светобоязнью, ощущение зуда в носу, сопровождающееся чиханием и обильным прозрачным слизистым отделяемым, преимущественно из одной половины носа.

Изменения в нервно-психической сфере выражаются в появлении фобической реакции и страха смерти «от разрыва сосудов и удушья» вследствие необычного протопатического оттенка болевых ощущений и интенсивности последних.

В межприступном периоде выявляются негрубые чувствительные и вегетативно-сосудистые нарушения. В первую очередь это постоянные локализованные боли тянущего, ноющего, давящего характера на фоне некоторого отека слизистой оболочки носа, мягких тканей щеки, инъекции сосудов конъюнктивы.

В клинике ганглионеврита крылонебного узла могут преобладать либо невралгические, либо секреторные (симпатические) нарушения.

Невралгическую форму ганглионеврита крылонебного узла приходится дифференцировать в основном с НТН. При ГКУ боли имеют большую продолжительность приступа, более широкую иррадиацию, провоцируются не только движением мышц, могут быть двусторонними. Помимо этого, ГКУ следует дифференцировать с пучковой головной болью, для которой типичны внезапное начало и конец приступов, их серийность, длительность обострения от 2 недель до 2 месяцев, рецидивы через 1-2 года. Боли при данной форме заболевания возникают в области виска и глазного яблока (появляется ощущение его выдавливания), носят пульсирующий, распирающий характер.

Симпатическую форму ГКУ при преобладании вазомоторных и секреторных нарушений или при моносимптомном течении заболевания необходимо дифференцировать с вазомоторным и аллергическим ринитом, а также с назальной ликвореей. От вазомоторного и аллергического ринита ГКУ отличается тем, что для него характерна гиперсекреция одной половины носа. Чтобы исключить назальную ликворею, необходимо провести анализ отделяемого из носа на содержание глюкозы. Обнаружение последней характерно для ликвора, в экссудате из носа сахар отсутствует.

Большое значение в диагностике ганглионеврита крылонебного узла имеет проба с анестезией задних отделов полости носа. Крылонебный узел располагается неглубоко (2-3 мм) под слизистой оболочкой латеральной стенки носа позади заднего конца средней носовой раковины. Если после смазывания этой области 3% раствором дикаина клинические проявления болезни исчезают или значительно ослабиваются, то можно считать, что заболевание связано с поражением именно крылонебного узла.

Невралгия носо-ресничного узла описана Charlin в 1931 году. Автор выделил характерные признаки этой формы прозопалгии: односторонняя ринорея, окулоорбитальная невралгия чрезвычайной интенсивности со слезотечением, покраснением конъюнктивы и трофическими нарушениями на роговице, немедленное купирование боли при аппликационной анестезии места выхода этого нерва над верхней носовой раковиной.

Невралгия носо-ресничного узла может возникнуть при гипертрофии носовых раковин, сдавлении его длительно существующим отеком слизистой оболочки носа или искривленной перегородкой носа. Возможно развитие этой формы прозопалгии и при отсутствии каких-либо изменений в полости носа.

Болевой приступ при невралгии носо-ресничного узла проявляется следующим образом: возникают режущие боли в области крыла носа, молниеносно иррадиирующие в область внутреннего угла глаза, надбровье, периорбитальную и лобно-височную область. Приступы длятся от 15-20 минут до 1-2 часов и более, провоцируются усиленным носовым дыханием, дотрагиванием до крыла носа, сопровождаются слезотечением, гиперемией век и склеры, светобоязнью и ощущением «песка в глазах», нередко – набуханием слизистой оболочки носа и ринореей. Для носо-ресничной невралгии типично развитие приступа ночью или под утро. Приступы могут быть односторонними или двусторонними. Заболевание склонно к рецидивирующему течению с обострениями и ремиссиями. Периоды ремиссии обычно наступают летом, особенно если оно сухое и теплое.

Основными средствами лечения невралгии тройничного нерва являются карбамазепин (финлепсин, тегретол), трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин), анальгетики (опиоиды, трамадол, пластыри, содержащие лидокаин). При лечении постгерпетической невралгии хороший эффект дает применение прегабалина и габапентина. Нестероидные противовоспалительные средства для лечения НТН не эффективны.

Таким образом, каждая форма прозопалгии имеет четкие очерченные клинические характеристики. Для дифференциальной диагностики различных форм прозопалгий может быть использован следующий алгоритм:

1. Анализ характера боли (связь боли с появлением симптомов риносинусита, изменения ее интенсивности в зависимости от динамики воспалительного процесса в пазухах, исходная локализация, зона иррадиации и «рисунок» боли, характер боли, ее интенсивность, продолжительность и особенности приступа, провоцирующие факторы, наличие «курковых» зон, вегетативно-эффекторные нарушения, эффективность болеутоляющих, противосудорожных средств) для выявления признаков ноцицептивной или нейропатической боли.

2. Тщательный осмотр ЛОР органов с анемизацией слизистой оболочки слизистой носа и при необходимости - анестезией контактных точек и зон проекции крылонебного и носо-ресничного узлов (результаты этой пробы следует трактовать с учетом клинических данных).

3. Компьютерная томография околоносовых пазух.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Correlation between nasosinus symptoms and topographic diagnosis in chronic rhinosinusitis / P. Bonfils et al. // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 2005. - Vol.114. - №1. - P. 74-83.
2. Jones N.S. Sinus headaches: avoiding over- and mis-diagnosis // Expert Rev. Neurother. - 2009. - Vol.9. - №4. - P. 439-444.
3. Стагниева И.В. Особенности клинического течения фронтитов в современных условиях: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 2008. - 24с.
4. Mehle M.E., Kremer P.S. Sinus CT scan findings in "sinus headache" migraineurs // Headache. - 2008. - Vol. 48. - P. 67-71.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version) // Cephalalgia. - 2013. - Vol. 33. - №9. - P. 629-808.
6. Roozbahany N.A., Nasri S. Nasal and paranasal sinus anatomical variations in patients with rhinogenic contact point headache // Auris Nasus Larynx. - 2013. - Vol. 40. - P. 177-183.
7. Rozen T.D. Intranasal contact point headache: missing the "point" on brain MRI // Neurology. - 2009. - Vol. 72. - №12. - P. 1107-1112.
8. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. - М., Боргес, 2007. - 190 с.
9. Emshoff R., Bertram S., Kreczy A. Idiopathic maxillary pain: prevalence of maxillary sinus hyperreactivity in relation to allergy, chronic mucosal inflammation, and eosinophilia // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 1999. - Vol. 87. - №6. - P. 685-690.
10. Волков А.Г., Стагниева И.В. Острый и хронический фронтит: современный взгляд проблему // Вестник оториноларингологии. - 2012. - №6. - С.98-102.
11. Бойко Н.В., Панченко С.Н., Кириченко Ю.Г. К вопросу о морфогенезе инвертированной папилломы носа // Российская ринология. - 2008. - №3. - С.23-28.
12. Волков А.Г., Стагниева И.В., Ерошенко А.Ю. Значимость локального болевого симптома при фронтитах в настоящее время // Вестник оториноларингологии. - 2010. - №4. - С.38-40.
13. Lacroix J.S., Ricchetti Coignard A. Neurogenic inflammation and chronic rhinosinusitis // Rev. Med. Suisse. - 2005. - Vol. 1, N 37. - P. 2392-2395.
14. Ren K., Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain // Nat. Med. - 2010. - Vol. 16. - №11. - P.1267-1276.
15. Горюнова А.В., Пак Л.А. Современная классификация, эпидемиология и патогенез головной боли у детей // Рос. педиатр. Журнал. - 2006. - №4. - С.21-27.
16. Грачев Ю.В. Патогенетические механизмы и клинические особенности тригеминальных лицевых болей // Журн. невропат. и псих. - 1999. - № 4. - С. 21-24.
17. Neurochemical characterization of pterygopalatine ganglion branches in humans / M.B. Ebbeling et al. // Am. J. Rhinol. Allergy. - 2012. - Vol. 26. - №1. - P. 40-45.

ПОСТУПИЛА 31.03.2014



М.Ю. Алексеюк, И.И. Куценко, А.Е. Хорольская

## АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО АБОРТА

*Кубанский государственный медицинский университет,  
кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии  
Россия, 350063 г. Краснодар ул. Седина, д. 4. E-mail: maks\_kap13@mail.ru*

Цель: изучение адаптационных возможностей женского организма после проведения медикаментозного аборта.

Материалы и методы: обследованы 130 пациенток, прервавшие нежелательную беременность методом медикаментозного аборта. Оценивали гормональный и регуляторно-адаптивный статус в постабортном периоде. Анализ полученных данных проводился с учетом исходной продолжительности цикла: 23-25 дней (аборт проводился в 1 фазу «условного» цикла) и 26-32 дня (аборт проводился во 2 фазу «условного» цикла).

Результаты: медикаментозный аборт провоцировал гормональный дисбаланс в репродуктивной системе, особенно у пациенток с исходно «коротким» менструальным циклом, когда производство аборта приходилось на условно 2 фазу цикла. У всех пациенток регуляторно-адаптивный статус был достоверно снижен. При этом у пациенток с исходной длительностью цикла 23-25 дней это снижение было достоверно больше, чем у пациенток с исходным циклом 26-32 дня.

Выводы: медикаментозный аборт провоцирует гормональный дисбаланс в репродуктивной системе и ведет к достоверному снижению регуляторно-адаптивного статуса, особенно у пациенток с исходным менструальным циклом 23-25 дней, когда прерывание приходится на 2 фазу условного менструального цикла.

*Ключевые слова:* беременность, медикаментозный аборт, регуляторно-адаптивный статус, осложнения, гормональный профиль.

M.Y. Alekseyuk, I.I. Kutsenko, A.E. Khorolskaya

## THE ADAPTIVE CAPACITY OF THE FEMALE BODY AFTER CONDUCTING MEDICAL ABORTION

*Kuban State Medical University,  
Department of Obstetrics and Gynecology  
4 Sedin st., Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: maks\_kap13@mail.ru*

Purpose: To research the adaptive capabilities of the female body after medical abortion.

Materials and methods: 130 patients which had terminated the unwanted pregnancy by medical abortion were examined during the research. Hormonal and regulatory-adaptive status in postabortion period were evaluated. Analysis of the data was carried out taking into account the initial cycle time 23-25 days (the abortion took place at the 1 phase of cycle) and 26-32 days (the abortion took place at the 2nd phase of cycle)

Results: Revealed that medical abortion provokes hormonal imbalance in the reproductive system and leads to a significant decrease in the regulatory and adaptive status, especially in patients with «short» menstrual cycles., when the abortion falls on 2 phase of the menstrual cycle. In all patients, the regulatory and adaptive status was significantly reduced. Moreover, in patients with an initial cycle time 23-25 days the reduction was significantly greater than in patients with an initial cycle of 26-32 days.

Summary: Revealed that medical abortion provokes hormonal imbalance in the reproductive system and leads to a significant decrease in the regulatory and adaptive status, especially in patients with baseline menstrual cycles 23-25 days, when the abortion falls on 2 phase of the menstrual cycle.

*Keywords:* pregnancy, medical abortion, adaptive regulatory status, complications, hormonal profile.



## Введение

Искусственное прерывание нежелательной беременности является одним из наиболее значимых медико-социальных факторов, оказывающих негативное влияние на здоровье женщин [1,2]. Наиболее традиционными методами прерывания беременности в I триместре считаются инструментальный аборт и метод электрической вакуум-аспирации, однако они являются максимально травматичными [3,4]. Разработки новых технологий производства аборта, в первую очередь медикаментозного, позволили снизить травматичность операции и общую частоту осложнений, однако не решили проблемы в целом [5]. Необходимо отметить, что искусственное прерывание беременности приводит к нарушению адаптивных возможностей организма [6]. Поэтому важным направлением работы по сохранению репродуктивного здоровья является дальнейшее углубленное исследование адаптационных возможностей женского организма после проведения «безопасного» медикаментозного аборта, так как именно в этом периоде возможно развитие нарушений в функционировании репродуктивной системы.

Цель исследования - изучение адаптационных возможностей женского организма после проведения медикаментозного аборта.

## Материалы и методы

Исследование было проведено в женских консультациях: МБУЗ Женская консультация, женских консультациях МБУЗ Роддома г. Краснодара.

Было обследовано 130 пациенток обратившихся в данные клиники по поводу прерывания нежелательной беременности методом медикаментозного аборта, который проводился в соответствии с приказом Минздрава РФ от 14 октября 2003 г. N 484 и инструкции о применении мифепристона. В зависимости от того, перво- или повторнобеременными являлись пациентки, были сформированы две клинические группы, статистически не различающихся по средним возрастным данным.

Группа 1 (n=48) - первобеременные пациентки, перенесшие медикаментозный аборт; группа 2 (n=82) - повторнобеременные пациентки; группа 3 (n=30) - группа контроля.

Всем пациенткам беременность и срок гестации были подтверждены при комплексном клинико-лабораторном и ультразвуковом (УЗ) обследовании. Для оценки адаптационных возможностей организма изучались гормональный статус накануне аборта, на 3 и 14 день послеабортного периода (стероидные и гонадотропные гормоны в сыворотке крови иммуноферментным методом), регуляторно-адаптивный статус (по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма с вычислением индекса регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС)). Срок аменореи во всех случаях не превышал 42 дней. Средний возраст исследуемых составил  $25,4 \pm 5,6$  лет.

Из когорты обследуемых пациенток были исключены женщины с наличием острой или обострением хро-

нической генитальной и экстрагенитальной патологии, с приемом гормональных контрацептивов в течение года до проведения исследования.

В связи с различиями в состоянии гормонального и регуляторно-адаптивного статуса в послеабортном периоде, в зависимости от длительности менструального цикла (представленными ниже) анализ полученных данных проводился с учетом исходной продолжительности цикла 23-25 дней и 26-32 дня. При этом срок проведения аборта попадал в разные фазы условного менструального цикла: при длине цикла 23-25 дней - на условную 2 фазу, а у пациенток с длительностью цикла 26-32 дня - на условную 1 фазу.

## Результаты и обсуждение

В группе 1 число пациенток с длительностью менструального цикла 26-32 дня составило 25 манипуляций, а с длительностью менструального цикла 23-25 дней - 23 манипуляций.

У 47 пациенток медикаментозный аборт прошел успешно, только у 1 (2,0%) пациентки с исходной длительностью цикла 26-32 дня было выявлено неполное удаление плодного яйца.

До проведения аборта уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола и прогестерона соответствовали физиологической норме. На третьи сутки после начала кровянистых выделений у пациенток, произведших аборт в условную 1 фазу цикла (длительность цикла 26-32 дня), гормональная палитра соответствовала базальному уровню гормонов фолликулярной фазы менструального цикла: ФСГ  $5,6 \pm 0,52$  мЕД/мл, эстрадиол  $620 \pm 21,4$  пмоль/л, прогестерон  $47,3 \pm 2,4$  нмоль/л. На 14 сутки после прерывания беременности у данных пациенток ФСГ составил  $9,9 \pm 1,2$  мЕД/мл, эстрадиол  $432,6 \pm 56,4$  пмоль/л, прогестерон -  $10,4 \pm 3,2$  нмоль/л. Данные в совокупности соответствуют преовуляторному периоду менструального цикла. Показатели ХГ -  $0,1 \pm 0,02$  мЕД/мл (следовое значение). У пациенток, беременность которых была прервана в условную вторую фазу менструального цикла (длительность цикла 23-25 дней), на третий день постабортного периода уровень ФСГ составил  $4,9 \pm 0,1$  мЕД/мл, эстрадиола -  $748 \pm 3,2$  пмоль/л, прогестерона -  $67,5 \pm 3,2$  нмоль/л. На 14 сутки уровень ФСГ составил  $7,4 \pm 2,1$  мЕД/мл, эстрадиол -  $256,5 \pm 78,4$  пмоль/л, прогестерон -  $34,2 \pm 10,2$  нмоль/л. То есть показатели гормонального статуса остались в той же условно 2 фазе, что возможно свидетельствует об отсутствии восстановления физиологического менструального цикла. Уровень ХГ имел также следовое значение  $0,2 \pm 0,01$  мЕД/мл.

При проведении анализа полученных данных регуляторно-адаптивного статуса у пациенток группы 1 в сравнении с группой контроля на 3 сутки после аборта у всех обследуемых пациенток ИРАС был достоверно ниже (рис. 1,2). Это происходило за счет достоверного увеличения длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона и достоверно сниженном диапазоне синхронизации.

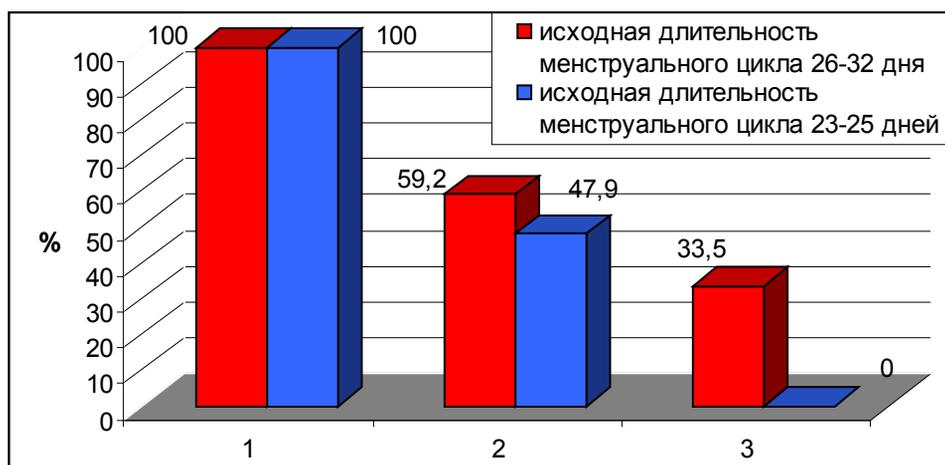


Рис. 1. Индекс регуляторно-адаптивного статуса на 3 сутки после медикаментозного аборта у первобеременных пациенток: 1 – группа контроля; 2 - без осложнений; 3 - с осложнениями.

У пациенток с исходной длительностью менструального цикла 26-32 дня на 3 сутки постабортного периода снижение ИРАС происходило за счет большего снижения диапазона синхронизации и увеличения длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона. ИРАС снижался на 40,8% от 3 группы ( $p < 0,001$ ). У 1 пациентки при возникновении постабортных осложнений к 14 суткам ИРАС снижался более значимо на 62,3 % ( $p < 0,001$ ) (рис. 1, 2). У пациен-

ток с исходной длительностью цикла 23-25 дней на 3 сутки постабортного периода ИРАС снижался на 52,1% от контрольной группы, среди этих пациенток постабортных осложнений не выявлено (рис.1). На 14 сутки после медикаментозного аборта у пациенток с длительностью цикла 26-32 дня ИРАС снижался на 32,1% от группы контроля. А у пациенток, с длительностью цикла 23-25 дней ИРАС снижался на 51,2% от контрольной группы ( $p < 0,001$ ) (рис.2).

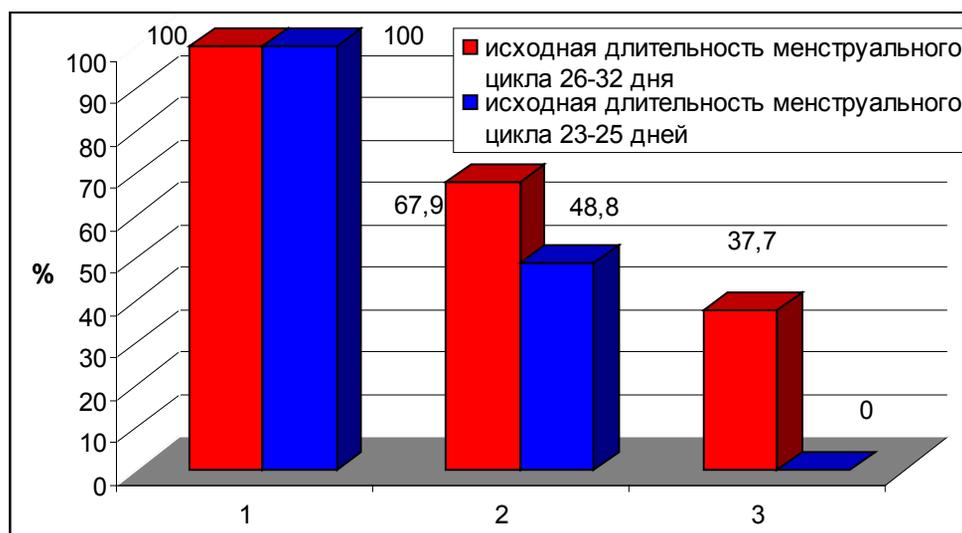


Рис. 2. Индекс регуляторно-адаптивного статуса на 14 сутки после медикаментозного аборта у первобеременных пациенток: 1 – группа контроля; 2 - без осложнений; 3 - с осложнениями.

Во группе 2 число пациенток с длительностью менструального цикла 26-32 дня составило 42 манипуляции, а с длительность менструального цикла 23-25 дней – 40 манипуляций.

У 16 (19,5%) пациенток из данной группы в анамнезе были одни физиологические роды, у 9 (11,0%) - двое родов, у 15 (18,3%) женщин - 1 артифициальный аборт. У 42 (51,2%) – присутствовали и роды и аборты. Все арти-

фициальные аборты производились инструментально. У 42 (51,2%) пациенток этой группы в анамнезе отмечались различные осложнения родов и абортов.

В нашем исследовании в данной группе осложнения возникли у 16 (19,5%) пациенток. У 5 (6,1%) пациенток – кровотечение (у 1 пациентки с исходным циклом 26-32 дня и у 3 пациенток с исходным циклом 23-25 дней). У 1 (1,2%) пациентки после проведения аборта в условной



первой фазе и у 3 (3,6%) пациенток, произведших аборт в условной второй фазе цикла наблюдалось неполное удаление плодного яйца. У 1 (1,2%) пациентки (с исходным циклом 26-32 дня) и у 2 (2,4%) пациенток (с исходным циклом 23-25 дней) была диагностирована гематометра. У 2 (2,4%) пациенток (с исходным циклом 23-25 дней) отмечалось развитие эндометрита. Необходимо отметить, что 15 (93,7%) из 16 пациенток, у которых развились постабортные осложнения, в анамнезе отмечали патологическое течение послеродового и/или постабортного периода.

Изменения гормонального профиля в данной группе существенно не отличались от пациенток первой группы, но имели достоверные различия в зависимости от исходной длительности менструального цикла, то есть условной фазы цикла, в которую проводилось прерывание беременности.

Уровни ФСГ, эстрадиола, прогестерона и ХГ во второй группе перед абортom соответствовали физиологической норме и достоверно не отличались ни от показателей первой группы, ни от исходной длительности менструального цикла. На третьи сутки после аборта у пациенток с длительностью цикла 26-32 дня были получены следующие данные: ФСГ  $5,5 \pm 0,62$  мЕД/мл, эстрадиол  $647 \pm 21,4$  пмоль/л, прогестерон  $48,2 \pm 3,5$  нмоль/л, что соответствовало базальному уровню гормонов фолликулярной фазы менструального цикла. У пациенток с длительностью цикла 23-25 дней уровень ФСГ составил  $4,8 \pm 0,13$  мЕД/мл, эстрадиола -  $750 \pm 3,2$  пмоль/л, прогестерона -  $70,5 \pm 6,2$  нмоль/л, хорионического гонадотропина  $21,3 \pm 3,54$  мЕД/мл, что соответствует середине второй фазы менструального цикла.

На 14 сутки после прерывания беременности у пациенток с исходной длительностью менструального цикла 26-32 дня ФСГ составил  $9,7 \pm 2,2$  мЕД/мл, эстрадиол  $425,3 \pm 37,4$  пмоль/л, прогестерон -  $17,8 \pm 3,2$  нмоль/л, хорионический гонадотропин -  $0,3 \pm 0,01$  мЕД/мл. У пациенток с длительностью цикла 23-25 дней показатели были несколько иными: ФСГ -  $7,8 \pm 2,1$  мЕД/мл, эстрадиол  $324,6 \pm 54,2$  пмоль/л, прогестерон -  $17,8 \pm 1,2$  нмоль/л, а уровень хорионического гонадотропина имел такое же следовое значение  $0,3 \pm 0,01$  мЕД/мл.

Необходимо отметить, что на 14 день после прерывания беременности у пациенток, произведших аборт в условно 1 фазе цикла, показатели гормонального профиля практически соответствовали преовуляторным (восстановление менструального цикла), а у пациенток с исходной длительностью цикла 23-25 дней - как на 3, так и на 14 день после аборта формировался явный гормональный дисбаланс.

Проведенный на 14 сутки УЗ контроль матки и придатков у всех пациенток обеих групп выявил отсутствие патологии эндометрия. У 52,2% женщин с менструальным циклом 26-32 дня в яичниках визуализировались преовуляторные фолликулы, тогда как у 83,2% пациенток с длительностью менструального цикла 23-25 дней - персистирующее желтое тело.

Возобновление менструации как итога сформировавшегося менструального цикла у пациенток с длительностью цикла 23-25 дней, наблюдалось не ранее чем через 30-60 дней после аборта, и длительность кровянистых выделений составила  $11 \pm 1,4$  дня. Пациентки с длительностью менструального цикла 26-32 дня восстановили свою менструальную функцию на 27-40 день от производства аборта, и длительность геморрагий длилась не более  $8 \pm 2,1$  дней.

Анализ полученных данных регуляторно-адаптивно-го статуса показал, что у пациенток второй клинической группы с исходной длительностью менструального цикла 26-32 дня по сравнению с группой контроля на 3 сутки снижение ИРАС происходило за счет снижения диапазона синхронизации и увеличения длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона. ИРАС снижался на 40,9% от группы контроля. При возникновении постабортных осложнений ИРАС снижался на 59,1% ( $p < 0,001$ ). У пациенток с исходной длительностью менструального цикла 23-25 дней ИРАС снижался на 61,7% от группы условно здоровых женщин, а среди этих пациенток, при возникновении постабортных осложнений, ИРАС снижался еще более значительно на 72,4% ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

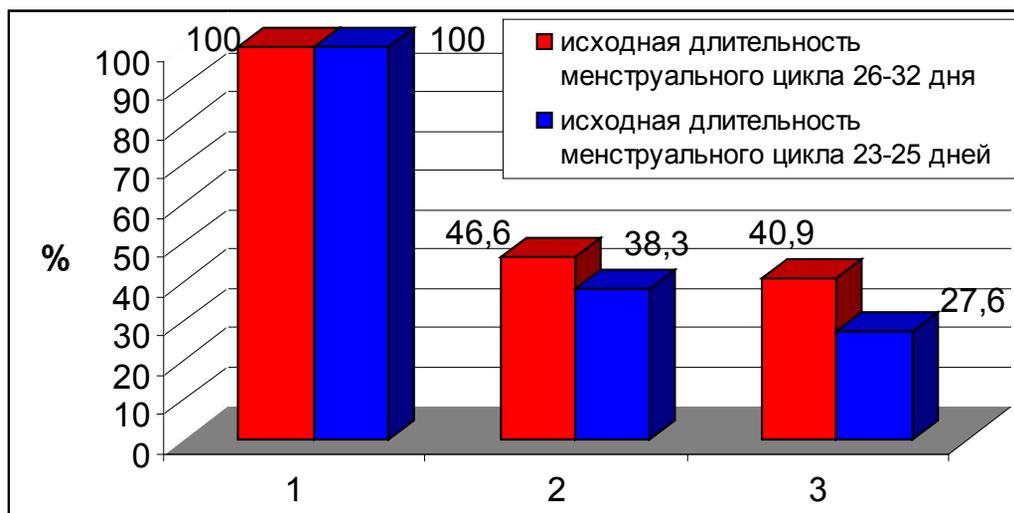


Рис. 3. Индекс регуляторно-адаптивного статуса на 3 сутки после медикаментозного аборта у повторнобеременных пациенток: 1 - группа контроля; 2 - без осложнений; 3 - с осложнениями.



На 14 сутки после медикаментозного аборта у пациенток с длительностью цикла 26-32 дня ИРАС снижался на 61,7% от группы условно здоровых женщин, среди этих пациенток, при возникновении постабортных осложнений, ИРАС снижался еще более значительно - на 72,4

% ( $p < 0,001$ ). У пациенток с длительностью цикла 23-25 дней ИРАС снижался на 63,9% от группы условно здоровых женщин, причем, при возникновении постабортных осложнений, ИРАС снижался еще более значительно на 85,8 % ( $p < 0,001$ ) (рис. 4).

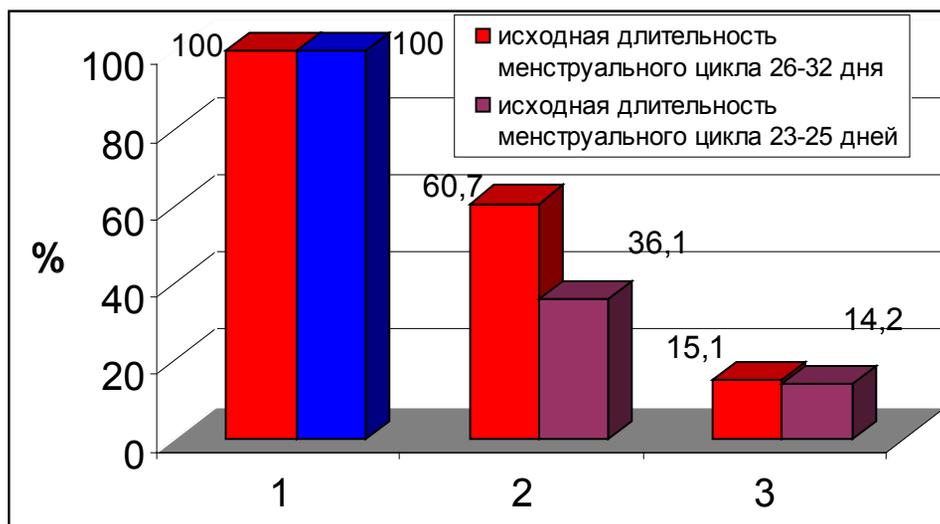


Рис. 4. Индекс регуляторно-адаптивного статуса на 14 сутки после медикаментозного аборта у повторнобеременных пациенток: 1 – группа контроля; 2 - без осложнений; 3 - с осложнениями.

В целом полученные данные свидетельствуют, что медикаментозный аборт провоцировал гормональный дисбаланс в репродуктивной системе, особенно у пациенток с исходно «коротким» менструальным циклом, когда производство аборта приходилось на условно 2 фазу цикла. При прерывании беременности у больных с длительностью цикла 26-32 дня реабилитация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы завершалась быстрее и эффективнее.

У всех пациенток регуляторно-адаптивный статус был достоверно снижен по сравнению с пациентками группы физиологического контроля. Однако, у пациенток, произведших медикаментозный аборт при первой беременности, регуляторно-адаптивный статус был выше, чем у пациенток с повторной беременностью, а при развитии постабортных осложнений данный показатель достоверно

снижался, особенно к 14 дню постабортного периода, в сравнении с пациентками без осложнений. Кроме того, у пациенток с исходной длительностью менструального цикла 23-25 дней это снижение было достоверно больше, чем у пациенток с исходной длительностью менструального цикла 26-32 дня.

#### Выводы

Даже «безопасный» с точки зрения хирургической травматизации аборт, к значительному снижению адаптационных возможностей женского организма. Наиболее выраженные нарушения и наибольшее количество постабортных осложнений отмечаются при прерывании беременности в условной 2 фазе цикла, что необходимо учитывать при выборе времени производства аборта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Гусева Е.Н. - Медикаментозный аборт. — Санкт-петербург: «ЭЛБИ-СПб». - 2005.- 116с.
2. Фролова, О. Г. - Аборт: медико-социальные и клинические аспекты -. М.: Триада-Х, 2003.
3. K J Thong; David T Baird. Induction of abortion with mifepristone and misoprostol in early pregnancy // British journal of obstetrics and gynaecology. - 1992. - V.99(12). - P.1004-7.
4. Winikoff B, Ellertson C, Elul B, Sivin I. - "Acceptability and feasibility of early pregnancy termination by mifepristone-misoprostol. Results of a large multicenter trial in the United States. Mifepristone ClinicalTrials Group. //Arch Fam Med. - 1998. - V.7(4). - P.360-6.
5. Сухих, Г.Т. Перспективы формирования национального законодательства в сфере охраны репродуктивного здоровья граждан в РФ / Г.Т. Сухих, А.Н. Юсупова, Ю.В. Павлова // Акушерство и гинекология. - 2010. - №5. - С.3-5.
6. Дуда В.И., Дуда В.И., Дуда И.В.- Гинекология. Edited by Харвест. - Минск, 2004

ПОСТУПИЛА 07.08.2014



**Е.В. Балязина**

## **ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ КЛАССИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии № 2 ФПК и ППС  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: ebaliazina@yandex.ru*

Цель: изучение клиники классической невралгии тройничного нерва (НТН) в возрастном аспекте и в связи с перенесенным деструктивным вмешательством и разработка лечебного алгоритма.

Материал и методы: изучены клинические особенности классической НТН у 210 больных, которым была выполнена микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва, среди которых 37 больных с рецидивом заболевания после деструктивных вмешательств.

Результаты и выводы: классическая НТН возникает у лиц трудоспособного возраста, в то время как пик обращаемости за специализированной помощью приходится на возраст старше 60 лет. У больных после деструктивных вмешательств клинические проявления рецидива НТН сочетаются с тяжелым деафферентационным синдромом, обусловленным деструктивным вмешательством. Предложен алгоритм лечения классической НТН, состоящий из трех этапов: а) консервативная терапия, согласно разработанному автором способу (патент №2438657); б) микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва; в) при неэффективности микроваскулярной декомпрессии допустимо деструктивное вмешательство, преимущественно у лиц старческого возраста.

*Ключевые слова:* невралгия тройничного нерва, клиника, лечение.

**E. V. Balyazina**

## **AGE PECULIARITIES OF CLINIC CLASSIC TRIGEMINAL NEURALGIA**

*Rostov State Medical University, Nervous Diseases and Neurosurgery Department № 2  
of Professional and Training Development Department  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: ebaliazina@yandex.ru*

Purpose: The study clinic classic trigeminal neuralgia (TN) in age aspect, and in connection with the transferred destructive interference and development of therapeutic algorithm.

Material and methods: Studied clinical features classic TN in 210 patients, which was performed microvascular decompression root of the trigeminal nerve, among them 37 patients with recurrent disease after destructive interventions.

Results and summary: The classical TN occurs in persons of working age, while the peak of use for specialized assistance falls on the age more 60. In patients with destructive interventions clinical manifestations of relapse TN combined with heavy deafferentation syndrome caused destructive intervention. The algorithm of treatment classic TN, consisting of three stages: a) conservative therapy, according to the developed by the author of the method (patent №2438657); b) microvascular decompression root of the trigeminal nerve; c) if microvascular decompression is unsuccessful, destructive intervention may be done, mainly in people of old age.

*Keywords:* trigeminal neuralgia, clinic, treatment.



### Введение

Невралгию тройничного нерва (НТН) считают заболеванием лиц пожилого возраста [1, 2, 3]. Свыше 60% больных, в указанных публикациях, имели возраст более 60 лет. Так, Berk C, Honey CR. [2] 70% больных НТН наблюдали в возрасте старше 65 лет. Такая оценка заболевания обусловлена тем, что возраст больных рассматривается на момент появления их в поле зрения исследователя. В действительности, люди заболевают НТН в трудоспособном возрасте, что требует своего доказательства и подчеркивает актуальность изучаемой проблемы. В ранней стадии заболевания пациенты лечатся у врачей общей практики, стоматологов и в меньшей степени у неврологов. Так, по данным Berk C, Honey CR. [2], только 15 из 65 больных НТН, наблюдавшихся ими, проходили лечение у неврологов. Кроме того, до настоящего времени широко применяются для лечения НТН деструктивные вмешательства, дающие высокий процент рецидивов заболевания и утяжеляющие течение основного процесса. Трудно не согласиться с мнением William P., Cheshire, Jr. [4] о том, что вопрос выбора метода лечения (медикаментозный или хирургический) сугубо индивидуален для каждого больного.

Цель исследования - изучение патогенетических особенностей клиники классической НТН в возрастном аспекте и в связи с перенесенным деструктивным вмешательством с разработкой лечебного алгоритма.

### Материал и методы

Изучено 220 наблюдений больных с клинической картиной классической невралгии тройничного нерва, верифицированных при выполнении им микроваскулярной декомпрессии корешка тройничного нерва. Критериями отбора послужили соответствие клинической картины алгоритму Массачусетского госпиталя (Бостон): если у больного имеются пароксизмы односторонних лицевых болей в зоне тройничного нерва при отсутствии чувствительных нарушений и при выявлении триггерных зон - НТН расценивалась как классическая. Среди них 173 человека (женщин - 117, мужчин - 56) были без предыдущих деструктивных вмешательств на тройничном нерве, а 37 больных (женщин - 23, мужчин - 14) - после перенесенных ими ранее деструктивных вмешательств: 25 - алкоголизация ветвей ТН, 5 - нервэкзез, 3 - гидротермическая деструкция гассерова узла, 2 - лазерная деструкция узла, 2 - перерезка корешка тройничного нерва позади гассерова узла. На этапах до выполнения этим больным деструктивных вмешательств клинические проявления НТН у них не отличались от группы больных, не подвергнутых деструктивным вмешательствам. Все больные обследованы с помощью клинико-неврологического метода и с применением методов нейровизуализации. С целью исключения вторичной НТН МРТ выполнялось на аппаратах с различной мощностью магнитного поля. «Tomison S 50 AVANSCE» фирмы «Bruker» (Германия) с напряженностью магнитного поля 0,5 Тл и «Signa HDxT 1,5 T» GE (США). Для уточнения характера невровакулярного конфликта выпол-

нялась ангиография с использованием мультиспирального компьютерного томографа «Briliance CT 64 slice» (Philips Medical Systems). После нативного сканирования в спиральном режиме, для исключения деструктивных изменений костей черепа, производилось спиральное сканирование с болюсным контрастированием сосудов головного мозга препаратом ультравист - 370.

Нейроваскулярный конфликт с артериями мозжечка верифицирован при МВД у 202 больных и у 8 с венами.

### Результаты и обсуждение

У подавляющего большинства обследованных больных (68,5%) начало заболевания было в трудоспособном возрасте от 21 до 60 лет, старше 61 года всего у 31,5%. В то время как в наше лечебное учреждение свыше половины больных (52%) обратились в возрасте старше 61 года (Рис. 1).

Заболевание характеризовалось односторонними, внезапными прострелами болей в виде удара электрическим током продолжительностью от нескольких секунд до 1-3 минут. Иногда приступы протекали сериями по 15-20 приступов с короткими перерывами до 100 и более приступов в день. При неврологическом исследовании симптомов очагового поражения нервной системы не выявлено. Обращало на себя внимание поведение больного при попытке врача произвести раздражение триггерной зоны не болевым раздражением. Больной резко уклонялся от руки исследователя, избегая соприкосновения с триггерной зоной. Мы назвали этот признак «симптомом защиты триггерной зоны».

Такое поведение больного характерно для классической невралгии. 12 человек больных поступили в тяжелом состоянии, обусловленном потерей массы тела от 10 до 22 кг и обезвоженностью. Двое из них - с установленным на этапах назогастральным зондом, они не могли разговаривать (общались с окружающими с помощью письма), принимать пищу и жидкость, осуществлять туалет лица и полости рта. Малейшее движение провоцировало болевой пароксизм. Такое состояние было расценено нами как невралгический статус. Аналогичное состояние William P. Cheshire, Jr, [4] называют невралгическим кризисом. Этим больным была выполнена микроваскулярная декомпрессия (МВД) сразу после стабилизации гомеостаза.

До поступления в клинику больные проходили длительный путь лечения с периодическими обострениями и ремиссиями, у различных специалистов: стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, неврологов и нейрохирургов. Продолжительность заболевания колебалась от 1 года до 27 лет. Средняя продолжительность заболевания в группе больных без предшествующих деструктивных вмешательств составила  $7,7 \pm 3,2$  года, и в группе больных после деструктивных вмешательств -  $11,3 \pm 2,1$  года. Более длительное время от начала заболевания до МВД у лиц, перенесших деструктивные вмешательства, обусловлена более длительной ремиссией после деструктивного вмешательства. Трудопотери, связанные с обострениями заболевания, у лиц молодого и среднего возраста подчеркивают социально-экономическую значимость своевременной диагностики и поиска эффективных методов лечения.

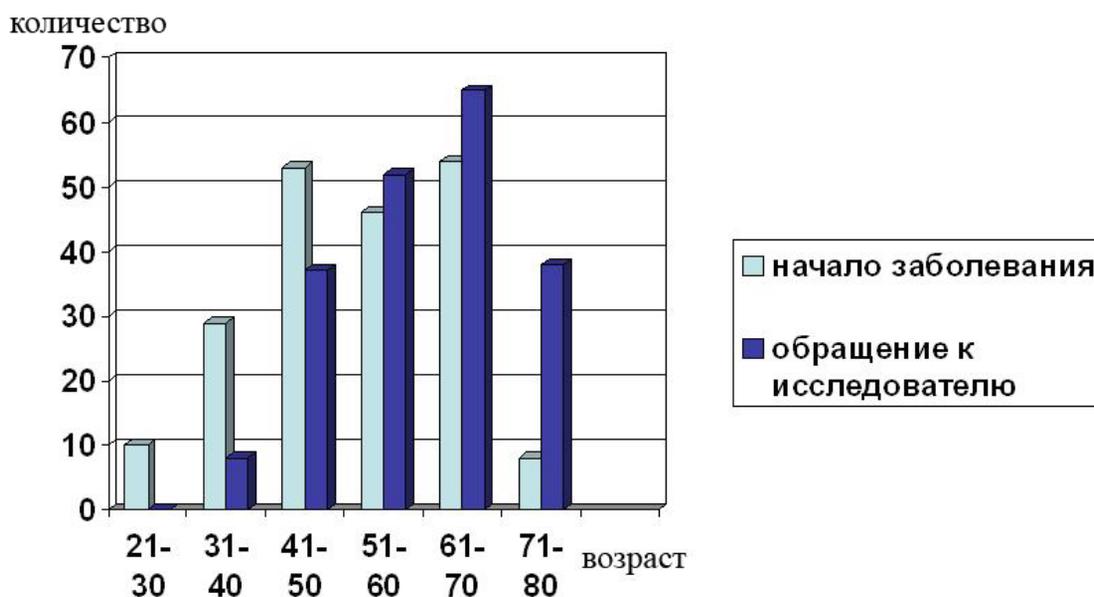


Рис. 1. Соотношение возраста больных в начале заболевания и во время обращения к исследователю.

Важным с патогенетической точки зрения обстоятельством является сокращение периодов ремиссий и удлинение периодов обострений с увеличением возраста больных. Общеизвестно, что в начальном периоде заболевания в молодом возрасте консервативные методы лечения обеспечивают достаточно продолжительные ремиссии с сохранением трудоспособности, что способствует удлинению продолжительности заболевания до момента выполнения им МВД. Динамика продолжительности за-

болевания в возрастном аспекте представлена на рисунке 2. Продолжительность обострения увеличивается в молодом среднем и пожилом возрасте и значительно сокращается в старческом, поскольку многолетний опыт лечения вселяет больному надежду на возможную продолжительную ремиссию. В старческом возрасте сроки до обращения за МВД сокращаются как по причине отсутствия эффекта от проводимой терапии, так и в связи со значительно большей интенсивностью болевого синдрома.

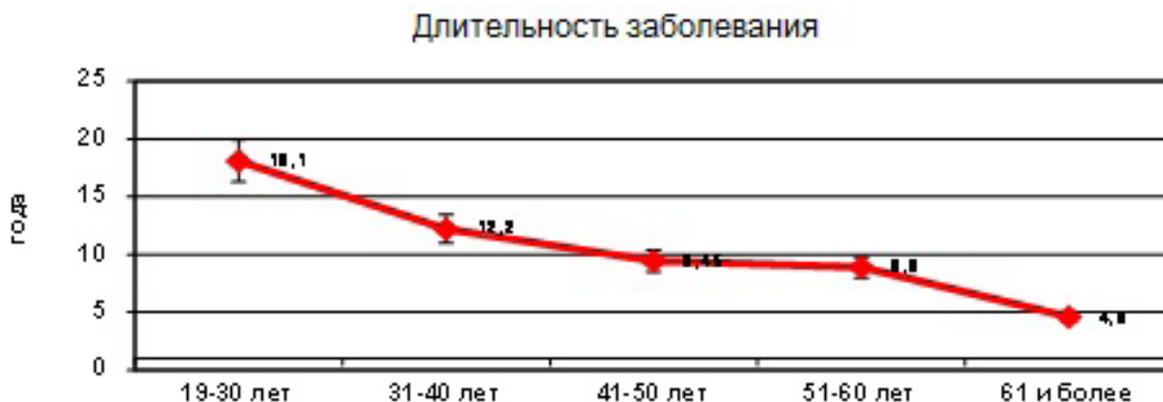


Рис. 2. Динамика продолжительности заболевания больных классической НТН в зависимости от возраста начала заболевания.



С патогенетической точки зрения закономерность эта обусловлена динамикой смещения равновесия между процессами демиелинизации и ремиелинизации в месте нейроваскулярного конфликта в сторону процесса демиелинизации. Проведенные нами ранее морфологические исследования корешка тройничного нерва (КТН) в месте нейроваскулярного конфликта [5] подтвердили имеющиеся в литературе описания процесса демиелинизации в области нейроваскулярного конфликта [6]. С одной стороны, в связи с демиелинизацией А- дельта волокон нарушается воротный контроль, с другой - истощается функция нисходящего торможения. Одновременно с этим, в результате длительного ритмического (синхронно систоле) раздражения волокон КТН, в ЦНС на клеточном уровне происходят адаптивные изменения (так называемая нейропластичность) и повышение порога болевой чувствительности (центральная сенситизация). В таких случаях говорят о вторичной гипералгезии. Вторичная гипералгезия может вызвать генетические изменения клеток ядра нисходящего спинального тракта тройничного нерва, что может способствовать хронизации боли. При возникновении подобных нейропластических изменений на уровне спинального тракта ТН раздражение, которое в норме не сопровождается возникновением боли (например, прикосновение кисточкой, дуновение ветра), может привести к возбуждению ноцицептивного нейрона. В таких случаях больные испытывают болевые пароксизмы при малейшем механическом раздражении, даже при дуновении ветра. Динамическая аллодиния при раздражении триггерных зон характерна для классической НТН.

Эти взгляды на патогенез нейропатической боли перекликаются с разработанной академиком Г.Н. Крыжановским [7] концепцией о периферическом генераторе патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), являющегося пусковым фактором НТН. Не следует противопоставлять значение роли центральной или периферической демиелинизации в возникновении НТН. Не случайно в одних

работах по ультраструктурному изучению особенностей демиелинизации при НТН решающее значение придают периферической демиелинизации, в других - центральной. Как показал анализ особенностей нейроваскулярного конфликта у больных НТН, проведенный нами, в одних случаях, когда артерия травмирует корешок в воротной зоне вектор пульсовых ударов направляет в сторону моста, можно полагать о преимущественной демиелинизации в ЦНС (мост). В тех случаях, когда конфликт КТН с артерией расположен латеральнее воротной зоны, явления демиелинизации будут преобладать в ПНС. Как известно, процесс демиелинизации является универсальным ответом нервной ткани на ноцицептивные по отношению к ней воздействия. Как и при других демиелинизирующих заболеваниях, процесс демиелинизации обычно протекает параллельно с процессом ремиелинизации по аналогии апоптоза и регенерации.

Так Love S, Coakham НВ. [6] объясняют возникновение спонтанных ремиссий в течение НТН процессом ремиелинизации. В молодом возрасте сместить соотношение демиелинизированных и ремиелинизированных волокон в сторону увеличения количества волокон восстановивших миелиновую оболочку более результативно, чем в старческом возрасте. Как было показано ранее Е. D. Gardner [8], миелинизированные волокна периферических нервов с возрастом дегенерируют и к 65 годам погибает около 30% этих волокон. У лиц, имеющих нейроваскулярный конфликт, наступает демиелинизация и в оставшейся части миелинизированных волокон КТН, что значительно повышает вероятность возникновения НТН в пожилом возрасте и затрудняет возможность смещения равновесия в сторону миелинизированных волокон в результате лечения, т.е. достижения ремиссии. Анализ нашего материала подтверждает это положение: 52% больных обратилось с просьбой о выполнении МВД в возрасте свыше 60 лет, в то время как 68,5% заболели в возрасте до 60 лет.

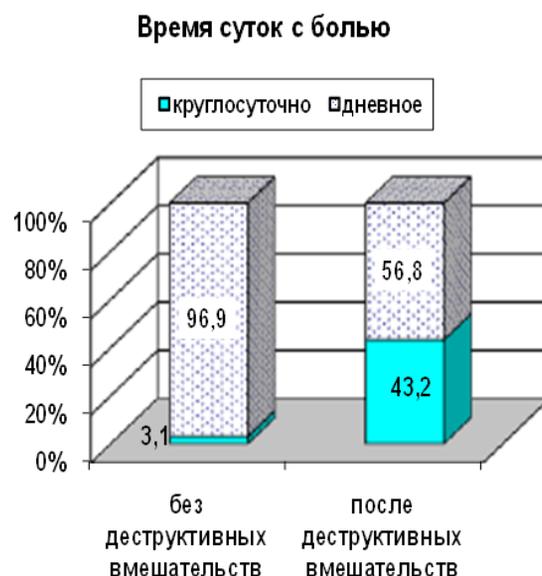
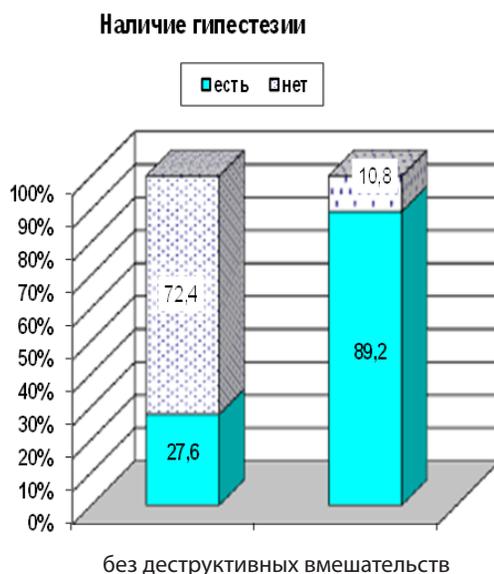


Рис. 3. Сравнение неврологического показателя «Время суток с болью» больных НТН без деструктивных вмешательств и после них. Различия достоверны  $P = 0,00001$ .



**Рис. 4. У подавляющего большинства больных перенесших деструктивные вмешательства наблюдалась гипестезия пораженной половины лица.  $P = 0,00001$ .**

Анализ клинических проявлений классической НТН у больных, поступивших для МВД, без предшествующих деструктивных вмешательств в сравнении с больными, у которых наступил рецидив заболевания после ранее выполненных деструктивных вмешательств, свидетельствовал о более тяжелом течении заболевания в результате рецидива. Средняя продолжительность обострений в первой группе составляла 3,7 месяца, в то время как во второй - 5,97 месяца. Почти половина больных испытывали боль круглосуточно и с большей интенсивностью.

Таким образом, больных классической НТН, перенесших деструктивные вмешательства, с учетом трансформации клинических проявлений уже нельзя в должной мере отнести к больным классической НТН, поскольку у них, наряду с рецидивом клиники пароксизмальных болевых атак, наблюдавшихся до деструктивного вмешательства, проявляются тяжелые симптомы деафферентационной невропатии в виде гиперестезии, гиперпатии и дизестезии. Согласно классификации НТН, предложенной Eller J.L. et al. [9], такой вид невралгии следует отнести к «тригеминальным деафферентационным болям в результате целенаправленного разрушения периферических ветвей, ганглиолизиса или ризотомии как способа лечения НТН», но это в том случае, если у больного нет рецидива классической невралгии. В наших 37 наблюдениях имелось сочетание рецидива болевых пароксизмов классической НТН с «тригеминальными деафферентационными болями в результате целенаправленного разрушения периферических ветвей, ганглиолизиса или ризотомии как способа лечения НТН». После МВД у всех больных пароксизмы классической тригеминальной невралгии прошли, однако у половины из них остались в той или иной степени выраженные тригеминальные деафферентационные боли в результате целенаправленного разрушения периферических ветвей, алкоголизиса, ганглиолизиса или ризотомии как способа лечения НТН в виде дизестезий или

гиперпатий (ощущение раскаленного железа при прикосновении тупым предметом, ощущения поглаживания щеки горячим утюгом, переливании по щеке кипятка и пр.). Результаты этих исследований побудили нас разработать метод патогенетической консервативной терапии [10], обеспечивающий у 64% больных полную ремиссию и у 36% - неполную с сохранением поддерживающей дозы противосудорожных препаратов. При отсутствии эффекта от консервативной терапии больным выполнялась микровазкулярная декомпрессия корешка тройничного нерва.

#### Выводы.

1. Классической невралгией тройничного нерва заболевают в основном лица трудоспособного возраста, а за хирургической помощью обращаются преимущественно лица пожилого и пенсионного возраста.
2. С увеличением возраста пациента продолжительность ремиссий сокращается, а продолжительность обострений увеличивается вплоть до невралгического статуса.
3. Учитывая преимущественно работоспособный возраст больных классической НТН, высокий процент рецидивов заболевания после деструктивных операций, необходимо руководствоваться патогенетически обоснованным алгоритмом лечения: от терапевтических воздействий до органосохраняющей функциональной операции микровазкулярной декомпрессии КТН.
4. Деструктивные вмешательства должны быть отнесены к вмешательствам допустимым при неэффективности других способов лечения и преимущественно у лиц старческого возраста.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н. Лечение нейропатической боли / Н.Н. Яхно, А.Н. Баринов // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 25. – С. 1419–1422.
2. Berk C. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in patients over 65 years of age. /Berk C, Honey CR.//Br J Neurosurg. – 2000. – Vol. 14, N 1. – P. 23-27.
3. Javadpour M. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in patients over 70 years of age. / Javadpour M, Eldridge PR, Varma TR, Miles JB// Neurology. – 2003. – Vol. 60, N 3. – P. 520 – 525.
4. Cheshire W.P. Trigeminal neuralgia in wind musicians / W.P. Cheshire // Headache. – 2006. – Vol. 46, N 9. – P. 1458–1460.
5. Балязина Е.В. Демиелинизация корешка – основа патогенеза классической невралгии тройничного нерва.// Е.В. Балязина// Неврологический журнал, 2010, Том 15, № 1, с. 27-31.
6. Love S. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis / S. Love, S. Coakham // Brain. – 2002. – Vol. 125, N 3. – P. 687– 693.
7. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: руководство / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
8. Gerdner E.D. Decrease in human neuros with age / E.D. Gerdner // Anatomical record. – 1940. – Vol. 77. – P. 529 –532.
9. Eller J.L. Trigeminal neuralgia: definition and classification / J.L. Eller, A.M. Raslan, K.J. Burchiel // Neurosurg. Focus. – 2005. – Vol. 18, N 5. – P. E3.
10. Балязина Е.В. Способ лечения невралгии тройничного нерва.// Патент № 2438657. Офф. Бюлл. «Изобретения. Полезные модели», 2012, № 1.

ПОСТУПИЛА 24.06.2014

УДК 634.4085.12

С.Н. Белик<sup>1</sup>, Т.С. Колмакова<sup>1</sup>, А.Ф. Степаненко<sup>2</sup>

## МОЛЕКУЛЫ СРЕДНЕЙ МАССЫ В ОПРЕДЕЛЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ МЯСА И ШПИКА СВИНЕЙ ВЫРАЩЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра медицинской биологии и генетики,  
<sup>2</sup>кафедра гигиены  
Россия 344022, г. Ростов-на-Дону, пер Нахичеванский, 29.

Цель: определить содержания молекул средней массы (МСМ) в крови крысят-отъемышей, получавших в рационах мясо и шпик свиней, выращенных с использованием комплекса антибактериальных препаратов (тилозин, олаквиндокс и цинкбацитрацин).

Материалы и методы: исследование проводилось в течение 30 дней на 48 беспородных крысятах-отъемышах. Уровень МСМ определяли спектрофотометрически, при длине волны ( $\lambda$ ) 254 и 280 нм.

Результаты: выявлено, что у животных, получавших в рационе мясо и шпик свиней, выращенных с использованием антибактериальных препаратов, уровень МСМ выше, чем у крысят контрольных групп. Снижение коэффициента распределения МСМ при введении в рацион крысят шпика свидетельствует о напряжении в системе гомеостаза.

Выводы: определение уровня МСМ в сыворотке крови является эффективным методом оценки безопасности продуктов животноводства.

**Ключевые слова:** безопасность пищевых продуктов, молекулы средней массы, антибактериальные препараты, мясо, шпик.

S.N. Belik<sup>1</sup>, T.S. Kolmakova<sup>1</sup>, A.F. Stepanenko<sup>2</sup>

## MOLECULES OF MEDIUM MASS IN DEFINITION OF SAFETY MEAT AND FAT OF PIGS GROWN WITH THE USE OF ANTIBACTERIAL DRUGS

Rostov State Medical University

<sup>1</sup>Department medical biology and genetic,<sup>2</sup>Department of hygiene,

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

**Purpose:** to determine the amount of medium mass molecules (MMM) in the blood of rats, weaned receiving rations of meat and fat pigs, grown with the use of complex antibacterial drugs (Tylosin, Olaquinox and Zinkbazitrazin).

**Materials and Methods:** this investigation was conducted during 30 days on 48 weaned rats. The level of MMM was determined spectrophotometrically at a wavelength ( $\lambda$ ) 254 and 280 nm.

**Results:** it was revealed that the MMM level was higher in animals received given in the diet of swine meat and fat in their ration grown with the use of antibacterial drugs than in control group. The lowering of MMM coefficient with the introduction of pigs fat in the diet of rats is evidenced about the homeostasis system strain.

**Summary:** determination of the level of MMM in the blood serum is effective method of assessing in the food staffs safety.

**Key words:** food staffs safety, medium mass molecules, antibacterial drugs, meat, fat.

### Введение

Обеспечение населения безопасным и качественным продовольствием – важная и актуальная задача государственного значения. Без ее решения невозможно обеспечить здоровье населения и социальную стабильность общества. Стремительный рост потребления продукции агропромышленного комплекса требует увеличения объемов ее производства и снижения себестоимости. В связи с этим в современном животноводстве широко используются интенсивные технологии, направленные на получение здорового поголовья, стимуляции роста и обеспечения генетически обусловленной продуктивности животных. Одним из условий прибыльного животноводства является применение антибактериальных препаратов, которые используются как для профилактики и лечения различных инфекционных заболеваний, так и в качестве стимуляторов роста.

По данным Росстата, производство кормовых антибиотиков в России в 2011 году составило 47,4 т, что в 3,4 раза больше, чем в 2010 году. За I квартал 2012 года было произведено 8,5 т кормовых антибиотиков, что выше, чем показатели за аналогичный период предыдущего года, на 46,6%. Согласно результатам мониторинга исследовательской компании Research Techart, сельскохозяйственные животные в России ежегодно употребляют около 3,5 тыс. тонн антибиотиков, из них порядка 19% - в качестве стимуляторов роста, 22% - как профилактические средства, 59% - для лечения инфекционных заболеваний [1].

Нерациональное применение антимикробных средств с использованием необоснованно максимальных доз, неоправданное увеличение курса лечения и кратности применения препаратов без учета возрастной и видовой чувствительности животных [2], а также использование лекарственных веществ в качестве ростовых стимуляторов приводит к увеличению остаточного содержания этих потенциально опасных химических соединений в готовой продукции, формированию большого количества резистентных штаммов микроорганизмов, снижению эффективности антибактериальной терапии у людей [3].

Таким образом, представляется перспективным поиск новых лабораторных методов оценки безопасности пищевых продуктов, содержащих остаточные количества лекарственных препаратов для выявления начальных метаболических сдвигов, являющихся донозологической реакцией организма на пищевые контаминанты. Мы предлагаем в качестве одного из таких методов использовать определение содержания молекул средней массы и коэффициента их распределения в сыворотке крови.

Молекулами средней массы (МСМ) называют пул веществ низкой и средней молекулярной массы от 500 до 5000Д и олигопептиды с молекулярной массой не более 10–15кД, накопление которых происходит при нарушении функциональной активности систем детоксикации и усиленном катаболизме белков. Доказано, что избыток низко- и среднемолекулярных соединений оказывает токсическое и мутагенное действие. Отдельные компоненты МСМ обладают широким спектром биологической активности: подавляют клеточный иммунитет, неспецифическую реактивность, эритропоэз, ингибируют ряд ферментов [4]. Определение концентрации МСМ в биологических средах организма является одним из наиболее информативных и доступных способов оценки выраженности эндогенной интоксикации при многих патологических состояниях [4, 5, 6]. Изучение показателей, отражающих уровень интоксикации организма при употреблении продуктов питания, содержащих контаминанты лекарственного происхождения, может способствовать разработке патогенетических основ для раннего выявления более глубоких метаболических и морфологических нарушений и профилактике токсических проявлений, обусловленных нутрицевтическими факторами, и тем самым обеспечить безопасность питания населения.

**Цель исследования:** определить содержание молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови крысят-отъемышей, получавших в рационах мясо и шпик свиней, выращенных с использованием комплекса антибактериальных препаратов (тилозин, олаквиндокс и цинкбаци-трацин).



**Материалы и методы**

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе был поставлен производственный эксперимент на свиньях степного типа скороспелой мясной породы. Методом аналогов было сформировано две группы подсвинков по 9 голов в каждой: 1-я группа (контрольная) выращивалась по традиционной технологии; 2-я группа (опытная) - для профилактики заболеваний и в качестве стимуляторов роста получала премикс, содержащий антибактериальные препараты - тилозин, олаквиндокс и цинкбацитрацин. По достижению съёмной массы, производили контрольный убой животных с последующим отбором образцов мяса и шпика. На втором этапе проводился биологический эксперимент на беспородных крыс-красках-отъёмшах. Методом аналогов было сформировано четыре группы животных по 12 животных в каждой. В течение месяца крысы всех групп получали основной рацион (ОР), отличающийся только составом белковых компонентов (БК) и жировым компонентом (ЖК). Кормление животных осуществлялось по схеме, представленной в табл. 1.

Таблица 1

**Схема кормления лабораторных животных при изучении пищевой ценности и безопасности мяса и шпика, n=48**

Группы	Характеристика кормления
1(контроль)	ОР + БК – 30% мясо свиней 2-й группы, ЖК – растительное масло;
2(опыт)	ОР + БК – 30% мясо свиней 1-й группы, ЖК – растительное масло;
3(контроль)	ОР + БК – 30% обезжиренный творог, ЖК – 60% шпик свиней 2-й группы.
4(опыт)	ОР + БК – обезжиренный творог, ЖК – шпик свиней 1-й группы.

По окончании эксперимента крысят умерщвляли согласно принципам гуманного отношения к лабораторным животным в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований. Посмертно производили забор крови для исследования.

МСМ определяли в сыворотке крови по способу Н.И. Габриэлян [5] на спектрофотометре при длине волны (λ)

254 и 280 нм. Концентрацию МСМ выражали показателями в оптических единицах центрифугата, полученного после осаждения белков плазмы 10% раствором трихлоруксусной кислоты. Коэффициент распределения МСМ рассчитывали по формуле:  $K_{МСМ} = \frac{МСМ \lambda-254}{МСМ \lambda-280}$ .

**Результаты и обсуждение**

Как показали результаты исследования, введение в рацион крысят-отъёмшей как мяса, так и шпика свиней, выращенных по интенсивной технологии, привело к достоверному увеличению содержания в плазме крови среднемолекулярных веществ относительно уровня контрольных значений.

В таблице 2 представлены данные о содержании МСМ в сыворотке крови исследованных нами животных. Установлено, что в группе крыс, употреблявших мясо свиней, полученное традиционным способом, содержание МСМ λ - 254 колеблется от 19,2 до 21,1 у.е. и составляет в среднем  $20,00 \pm 0,004$  у.е. Использование в рационах мяса свиней, выращенных с использованием антибиотиков, привело к повышению содержания средних молекул λ – 254 до  $0,28 \pm 0,005$  у.е., что превысило значение в контрольной группе на 40% ( $p < 0,05$ ). Использование в рационах крыс шпика свиней опытной группы также привело к повышению уровня МСМ λ - 254 в крови крыс до  $0,22 \pm 0,003$  у.е., разница с контрольными показателями составила 15,7% ( $p < 0,05$ ).

Достоверное повышение в сыворотке крови МСМ λ - 254 у животных в обеих опытных группах может свидетельствовать о том, что введение в рацион крыс мяса и шпика свиней, выращенных с использованием антибиотиков, сопровождается анаболическим эффектом, приводящим к повышению содержания в сыворотке продуктов белкового и нуклеопротеидного обмена непептидного происхождения.

Показатель МСМ λ - 254 рассматривается как интегральный критерий содержания УФ-поглощающих веществ низкой и средней молекулярной массы от 500 до 5000 Д, к которым, за исключением пептидов, относят около 200 соединений нормального и аномального метаболизма. В среднем, до 80 % МСМ этой группы принадлежат продуктам нарушенного белкового обмена, обладающих токсическим влиянием, и до 20 % - относятся к биологически активным веществам и соединениям промежуточного обмена [8].

Таблица 2.

**Содержание молекул средней массы в сыворотке крови крыс**

Показатели	Группы			
	I	II	III	IV
	М + m	М + m	М + m	М + m
СМ λ-254	0,20+0,004	0,28+0,005*	0,19+0,003	0,22+0,003*
СМ λ-280	0,25+0,005	0,30+0,004*	0,22+0,004	0,29+0,003*
СМ λ-254 / СМ λ-280	0,83+0,024	0,94+0,019*	0,87+0,023*	0,76+0,013

Примечание: \* - достоверные различия между показателями сравниваемых групп ( $p < 0,05$ ).



На содержание в мясе и шпике свиней, получавших при скормливании антибактериальные препараты, компонентов, активно влияющих на метаболизм белков, указывает и достоверно большее по сравнению с контрольными значениями повышение пула МСМ  $\lambda$ -280. При длине волны 280 нм находится максимум поглощения ароматических нетоксических аминокислот, входящих, главным образом, в состав пептидов. После осаждения в испытуемой пробе белков величина МСМ зависит от содержания в ней среднемoleкулярных пептидов в то время как величина МСМ  $\lambda$ -254 не зависит от содержания в образце пептидов. В норме ароматические аминокислоты декарбоксилируются в кишечнике под действием бактериальных декарбоксилаз с образованием биологически активных аминов, которые, попадая через воротную вену в печень, подвергаются окислительному дезаминированию. Одной из причин накопления этих аминов в крови может быть нарушение функций печени – основного детоксикационного органа в отношении лекарственных контaминантов.

В результате наших исследований выявлено статистически достоверное повышение содержания МСМ  $\lambda$ -280 в крови крысят-отъёмышей, употреблявших мясо – на 20%, шпика на 31,8 % относительно групп сравнения. Эти результаты могут свидетельствовать о неадекватном выведении продуктов эндогенной интоксикации и накоплении продуктов пептидной природы в крови.

На ранних стадиях эндогенной интоксикации уровень МСМ возрастает по сравнению с нормой в среднем на 20-30 %, на средней стадии - на 100-200 %, поздних - на 300-400 % [8]. Это утверждение позволяет нам предположить, что у животных, получавших в рационах мясо и шпик свиней, выращенных с использованием комплекса антибиотиков, имеет место начальная стадия эндотоксикоза.

В пользу вышесказанного свидетельствуют и результаты расчёта соотношения МСМ  $\lambda$ -254 / МСМ  $\lambda$ -280, которые позволяют судить о том, какие из компонентов общей фракции МСМ в крови - пептидные или непептидные - испытывают наибольшие изменения.

Коэффициент распределения МСМ у животных, получавших в рационе мясо свиней опытной группы, имел самое оптимальное значение -  $0,93 \pm 0,02$ . Сохранение соотношения МСМ  $\lambda$ -254 / МСМ  $\lambda$ -280 на этом уровне даёт основание говорить, что изменения метаболических процессов не сопровождаются напряжением белкового обмена, а, следовательно, не нарушают баланса в системах гомеостаза. Таким образом, можно предположить, что при кормлении крысят мясом свиней, выращенных с использованием антибактериальных препаратов, обмен белков увеличивается за счет интенсификации как процессов анаболизма, так и катаболизма, при этом оба процесса уравновешены.

С другой стороны, снижение коэффициента распределения МСМ при введении в рацион крысят шпика свиней опытной группы на 12,8% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем свидетельствует о напряжении в системе гомеостаза, сопровождающимся проявлением дисбаланса процессов анаболизма и катаболизма в сторону усиления катаболизма, о чём свидетельствует достоверное увеличение МСМ  $\lambda$ -280 в этой группе.

### Выводы

В результате проведённого исследования установлено, что комплекс антибактериальных препаратов (тилозин, олаквиндокс и цинкбацитрацин), используемый в свиноводстве для усиления ростовых процессов и профилактики инфекционных заболеваний животных, оказывает очевидное влияние на здоровье потребителей второго порядка, отражаясь на интенсивности белкового обмена, соотношении процессов анаболизма и катаболизма и способности обновления белковых тел. Подтверждением этому является достоверное увеличение уровня МСМ в сыворотке крови экспериментальных животных, получавших в рационах мясо и шпик свиней опытной группы. Таким образом, можно заключить, что определение МСМ в сыворотке крови является достаточно информативным и доступным лабораторным тестом в определении безопасности мяса и шпика свиней выращенных с использованием антибактериальных препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мелихов С.В. Применение комплексных антибактериальных препаратов в птицеводстве и животноводстве / С.В. Мелихов, В.Н. Родионов // Ветеринария Кубани.- 2012.- №6.- С. 16-20.
2. Кальницкая О.И. Влияние антибиотиков, обнаруженных в продуктах животноводства, на здоровье человека / О.И. Кальницкая, Е.И. Петрова // Качество, стандартизация, контроль: теория и практика // Мат. 6-ой международной научно-практической конференции. -Ялта, 2006. - С. 60-63.
3. Боро Р. Проблема антибиотикорезистентности / Р. Боро, Ж. Д. Касшлио, Л. Генеолы // Ветеринар.- 2008.-№ 2.- С. 28-34.
4. Ермаков А.В. Диагностические возможности использования метода определения уровня среднемoleкулярных соединений в практической медицине / А.В. Ермаков // Проблемы экспертизы в медицине. - 2005. - № 17. - С.27-28
5. Павлова В.И. Оценка показателей синдрома эндогенной интоксикации при комбинированном лечении рака молочной железы / В.И. Павлова, О.И. Фролова, Н.М. Ясков, Т.Д. Журавлева, В.А. Платицын //Сибирский онкологический журнал. - 2011. - №5.- С. 35-39.
6. Раббимова Г.Т. Эндогенная интоксикация при осложнении беременности преэклампсией / Г.Т. Раббимова // «Вопросы современной медицины»: мат. международной заочной научно-практической конференции. - Новосибирск, 2013. - С. 6-9.
7. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях / Н.И. Габриэлян, Э.Р. Левицкий, А.А. Дмитриев // Метод. рекомендации. - М., 1985. - 17 с.
8. Аксенова В.М. Биохимические методы диагностики эндогенной интоксикации // В кн.: Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации. - Пермь, 2005.- С.18-23.

ПОСТУПИЛА 24.09.2013



Л.И. Васильева<sup>1</sup>, Н.Н. Белоглазова<sup>1</sup>, Л.Е. Брагина<sup>1</sup>, Ю.Л. Набока<sup>1</sup>, В.В. Киселев<sup>2</sup>

## РОЛЬ БАКТЕРИЙ И МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ГРИБОВ В ЭТИОЛОГИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

*Ростовский государственный медицинский университет,*

*<sup>1</sup>Кафедра микробиологии и вирусологии №1*

*<sup>2</sup>Кафедра ЛОР-болезней*

*Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: nagu22@mail.ru*

Цель: изучение спектра возбудителей и их биологических свойств при хроническом гнойном среднем отите (ХГСО).

Материалы и методы: изучена бактериальная и грибковая флора среднего уха 102 больных ХГСО в возрасте от 20 до 70 лет с помощью микробиологического и генетического (ПЦР) методов. Для определения адгезивных свойств возбудителей использовали экспресс-метод Брилиса В.М., а антилизоцимной активности - метод Бухарина О.В.

Результаты: в большинстве случаев возбудителями ХГСО являлись различные виды стафилококков с доминированием *S.aureus*, *S.epidermidis*. Второе место среди патогенов занимали микоплазмы, плесневые и дрожжеподобные грибы. Реже регистрировали неклостридиальные анаэробы и хламидии. Большинство возбудителей (более 90% штаммов) обладали адгезивной и антилизоцимной активностями. Из них более 70% культур характеризовались высоким и средним уровнем экспрессии этих признаков.

Заключение: традиционный микробиологический метод диагностики ХГСО мало информативен, т.к. не учитывает роли микоплазм, хламидий и неклостридиальных анаэробов в развитии этого заболевания. Большинство штаммов возбудителей ХГСО обладают выраженной адгезивной и антилизоцимной активностью, что влияет на тяжесть и длительность течения заболевания.

*Ключевые слова:* хронический гнойный средний отит, возбудители, адгезивная активность, антилизоцимная активность.

L.I. Vasilieva<sup>1</sup>, N.N. Beloglazova<sup>1</sup>, L.E. Bragina<sup>1</sup>, Yu.L. Naboka<sup>1</sup>, V.V. Kiselev<sup>2</sup>

## ROLE OF BACTERIA AND MICROSCOPIC FUNGI IN AETIOLOGY OF CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

*Rostov State Medical University*

*<sup>1</sup>Chair of microbiology and virology №1*

*<sup>2</sup>Chair of otorhinolaryngology*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022. Russia, E-mail: nagu22@mail.ru*

Purpose: To research of spectrum of agents and their biological characteristics in chronic suppurative otitis media (CSOM).

Materials and Methods: Bacterial and fungous flora in the middle ear of 102 patients aged from 20 to 70 years with CSOM were studied by microbiological and genetic (PCR) methods. To determine adhesive activity of agents was used rapid method Brilis V.M. and antilysozyme activity – method Bukharin O.V.

Results: The majority of cases of CSOM were caused by different species of staphylococci with prevalence *S.aureus*, *S.epidermidis*. Mycoplasmas, mould and yeast-like fungi took up the second position among the pathogens. Non-clostridial anaerobes and chlamidiae were occurred less frequently. In most cases (>90%) agents of CSOM were possessed of adhesive and antilysozyme activities. Among them more 70% strains had the high and middle level of expression of these signs.

Summary: Traditional microbiological method of diagnostics is not an informative, because it leave out of account the role mycoplasmas, chlamidiae and non-clostridial anaerobes in forming of disease. Main strains of agents of CSOM are possessed of significant adhesive and antilysozyme activities. These signs influence on gravity and duration of course of disease.

*Keywords:* chronic suppurative otitis media, agents, adhesive activity, antilysozyme activity.



### Введение

**Х**ронический гнойный средний отит (ХГСО) является одним из распространенных заболеваний в отоларингологической практике, характеризуется этиологической мультифакторностью, а также склонностью к затяжному и рецидивирующему течению [1].

Среди возбудителей ХГСО наиболее изучены аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [2], в меньшей степени – неклостридиальные анаэробы [3], хламидии и микоплазмы [4]. Имеются немногочисленные данные [5], касающиеся биологических свойств возбудителей ХГСО, включая адгезивную и антилизоцимную активности, что весьма важно для прогнозирования тяжести течения и рецидивов заболевания.

Цель исследования: изучение спектра возбудителей и их биологических свойств при ХГСО.

### Материалы и методы

Были обследованы 102 больных ХГСО в возрасте от 20 до 70 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в ЛОР-отделении МЛПУЗ «Городская больница №1 им.Н.А.Семашко» г. Ростова-на-Дону.

Микробиологическое исследование гнойного отделяемого из среднего уха проводили общепринятым методом, используя аэробную и анаэробную технику культивирования. Присутствие хламидий и микоплазм определяли в мазке со слизистой среднего уха с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Адгезивную активность основных возбудителей ХГСО определяли экспресс-методом [6] с использовани-

ем формализированных 0(I) Rh+ группы крови. Антилизоцимная активность исследовалась по методу Бухарина О.В. и др. [7].

### Результаты и обсуждение

Из исследуемого материала 96 больных ХГСО были выделены или идентифицированы с помощью ПЦР 197 культур микроорганизмов, которые относились к 16 родам и 32 видам. У 6 пациентов результаты исследования были отрицательными.

Ведущую роль в формировании ХГСО играли коагулазоотрицательные и золотистый стафилококки (табл. 1). Реже возбудителями исследуемой патологии являлись микоплазмы и микроскопические грибы (по 25,0%), энтеробактерии (16,7%), псевдомонады (13,5%), неклостридиальные анаэробы (11,5%), энтерококки (10,4%), хламидии (10,4%) и коринебактерии (9,4%).

Количество микроорганизмов в исследуемом материале варьировало от  $10^2$  до  $10^8$  КОЕ/тампон, с наиболее высокой концентрацией и небольшим диапазоном колебаний количественной характеристики для псевдомонад, клебсиелл ( $10^6$ - $10^8$  КОЕ/тампон) и серраций ( $10^7$  –  $10^8$  КОЕ/тампон).

Среди коагулазоотрицательных стафилококков (КОС) наибольший удельный вес при ХГСО имел *S.epidermidis* (64,3%). Значительно реже в гнойном отделяемом среднего уха присутствовали *S.haemolyticus* (19,0%), *S.capitis* (9,5%), в единичных случаях - *S.cohnii*, *S.auricularis* и *S.pasteurii*.

Таблица 1

Микрофлора среднего уха при ХГСО

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Интенсивность колонизации	
		Диапазон колебаний (КОЕ/тампон)	Средний показатель (lg КОЕ/тампон)
КОС	43,7	$10^3 - 10^7$	5,3±1,0
<i>S.aureus</i>	40,6	$10^3 - 10^6$	4,4±0,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	10,4	$10^2 - 10^6$	3,5±1,2
<i>Pseudomonas sp.</i>	13,5	$10^6 - 10^8$	7,2±0,9
<i>Corynebacterium sp.</i>	9,4	$10^5 - 10^6$	5,5±0,5
Энтеробактерии:	16,7	$10^5 - 10^8$	7,1±1,3
<i>Escherichia coli</i>	3,1	$10^5 - 10^8$	6,9±2,1
<i>Serratia marcescens</i>	2,1	$10^7 - 10^8$	7,5±3,2
<i>Proteus sp.</i>	8,4	$10^5 - 10^8$	7,3±1,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,1	$10^6 - 10^8$	7,0±2,9
Неклостридиальные анаэробы:	11,5	$10^2 - 10^5$	3,5±0,7
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	7,3	$10^3 - 10^4$	3,7±0,5
<i>Eubacterium sp.</i>	2,1	$10^3$	3,0±0,8
<i>Bacteroides sp.</i>	2,1	$10^2 - 10^5$	3,5±1,1
Микроскопические грибы:	25,0	$10^3 - 10^6$	3,4±0,5
<i>Candida sp.</i>	12,5	$10^3 - 10^5$	3,4±0,7
<i>Aspergillus sp.</i>	9,5	$10^4 - 10^6$	4,9±0,4
<i>Penicillium sp.</i>	3,1	$10^3 - 10^4$	3,5±0,7
Хламидии*	10,4		-
Микоплазмы*	25,0		-

\* определение микроорганизмов качественным методом с помощью ПЦР



Не менее важную роль в этиологии ХГСО играл *S.aureus*, который был обнаружен у 40,6% пациентов в количестве  $10^4,4$  КОЕ/тампон, что на один порядок ниже, чем КОС.

Среди грамотрицательных бактерий, являвшихся возбудителями ХГСО в 30,2% случаев, наибольшее распространение имели псевдомонады (в основном *P.aeruginosa* и в одном случае - *P.fluorescens*) (13,5%) и протеи (*P.vulgaris*, *P.mirabilis*) (8,4%). Среднее количество этих микроорганизмов было достаточно высоким и составило  $10^7,2$  и  $10^7,3$  КОЕ/тампон (табл.1). *E.coli*, *K.pneumoniae* выделяли из очага поражения значительно реже и с одинаковой частотой (по 3,1%) в количестве  $10^6,9$  и  $10^7,0$  КОЕ/тампон. В 2,1% случаев обнаружены серрации (*Serratia marcescens*) с высокой степенью обсемененности исследуемого материала ( $10^7,5$  КОЕ/тампон), что возможно явилось следствием нозокомиальной инфекции.

У 9,4% пациентов возбудителями ХГСО являлись коринебактерии (*C.xerosis*, *C.striatum*) в количестве  $10^5,5$  КОЕ/тампон. Эти микроорганизмы, аналогично КОС, относятся к симбионтной условно-патогенной микрофлоре носоглотки и на фоне снижения местной и общей резистентности организма могут проникать в среднее ухо тубогенным путем, вызывая воспалительный процесс в этом биотопе.

Некlostридиальные анаэробы (табл.1) обнаружены при ХГСО у 11,5% пациентов в количестве  $10^3,5$  КОЕ/тампон, с доминированием по частоте встречаемости *Peptostreptococcus* sp. (7,3%). Роль других некlostридиальных анаэробов (*Eubacterium* sp., *Bacteroides* sp.) при исследуемой патологии была незначительной и составила по 2,1%.

Кроме бактериальных патогенов, в 25,0% случаев в развитии ХГСО принимали участие микроскопические грибы, которые были представлены дрожжеподобными грибами рода *Candida* (в основном *C.albicans*, реже - *C.stellatoidea*) (12,5%), а также плесневыми грибами родов *Aspergillus* (*A.niger*, *A.fumigatus*, *A.terreus*) (9,5%) и *Penicillium* (*P.notatum*) (3,1%).

С помощью ПЦР удалось установить важную роль микоплазм и хламидий в формировании ХГСО. Причем чаще в исследуемом материале присутствовали микоплазмы (*M.pneumoniae*) (24,2%), реже - хламидии (*C.pneumoniae*) (11,6%). Эти данные имеют не только теоретическое, но и прикладное значение для выбора адекватной терапии при исследуемой патологии.

Формирование и развитие хронического гнойно-воспалительного процесса в среднем ухе во многом зависят от биологических свойств патогенов, в том числе наличия у них адгезивных свойств и антилизоцимной активности (АЛА).

Изучение адгезивной активности (АА) у основных возбудителей ХГСО показало, что 90,2% выделенных культур обладали этим признаком, из них 72,9% штаммов характеризовались высоким и средним уровнем экспрессии АА. Высокоадгезивные штаммы чаще присутствовали среди КОС (52,8%), среднеадгезивные - среди *Proteus* sp., *P.aeruginosa* (по 100,0%), а также *S.aureus* (46,2%).

Антилизоцимный признак присутствовал у 91,2% культур микроорганизмов. Из них 70,9% штаммов обладали высоким и средним уровнем АЛА. Культуры с высокой экспрессией этого признака чаще регистрировались среди КОС и *S.aureus* (52,8% и 50,0% соответственно), а со средним уровнем АЛА - среди штаммов *Corynebacterium* sp. (66,7%) и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (58,3%).

Полученные нами данные о широкой распространенности среди возбудителей ХГСО культур с высоким и средним уровнем АА и АЛА свидетельствует о способности микроорганизмов не только колонизировать слизистые оболочки среднего уха, но и персистировать в этом биотопе, что может утяжелять и пролонгировать течение заболевания.

### Выводы

1. Основными возбудителями ХГСО являются различные виды стафилококков с доминированием *S.aureus*, *S.epidermidis*. Второе место по частоте встречаемости занимают микоплазмы (*M.pneumoniae*) и микроскопические грибы родов *Candida*, *Penicillium*, *Aspergillus*. Удельный вес некlostридиальных анаэробов и хламидий среди возбудителей ХГСО значительно ниже и составляет 11,5% и 10,4% соответственно.
2. Количество микроорганизмов в исследуемом материале варьирует от  $10^2$  до  $10^8$  КОЕ/тампон, с наиболее высокой концентрацией у псевдомонад, клебсиелл и серраций.
3. Большинство культур основных возбудителей ХГСО (более 90,0%) обладает АА и АЛА, из них значительная часть характеризуется высоким и средним уровнем экспрессии этих признаков, что влияет на тяжесть и длительность течения заболевания.
4. Традиционный микробиологический метод диагностики ХГСО малоинформативен, т.к. не учитывает роли микоплазм, хламидий и некlostридиальных анаэробов в развитии этого заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов А.А. Хронический гнойный средний отит // Вестн. оториноларингологии. - 2013. - №5. - С.72-76.
2. Kumar H., Seth S. Bacterial and fungal study of 100 cases of chronic suppurative otitis media // J. Clin. Diagn. Res. - 2011. - №5. - P.1224-1227.
3. Гуров А.В., Гусева А.Л. Микробиологические особенности хронического среднего отита и их влияние на течение заболевания // Вестн. оториноларингологии. - 2007. - №2. - С.7-14.
4. Полякова Т.С., Нечаева С.В., Поливода А.М. Роль хламидийной, микоплазменной инфекции в этиологии заболеваний ЛОР-органов // Вестн. оториноларингологии. - 2004. - №1. - С.24-27.
5. Усвяцов Б.Я., Паршута Л.И., Долгов В.И. Микробный биоценоз слизистых оболочек носа и среднего уха у больных гнойным отитом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2000. - №4. - С. 85-88.
6. Брилис В.И., Брилине Г.А., Ленцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лаб. дело. - 1986. - №4. - С. 210-212.
7. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Нелицева Н.В. Метод определения антилизоцимной активности микроорганизмов // Журн. микробиол. - 1984. - №2. - С. 27-28.

ПОСТУПИЛА 23.07.2014



**Ю.И. Вовк<sup>1</sup>, В.И. Иванов<sup>1</sup>, В.А. Саркисян<sup>2</sup>, С.Г. Чесников<sup>3</sup>, Б.Е. Гуркин<sup>1</sup>,  
Д.В. Иванов<sup>1</sup>, А.С. Калинин<sup>1</sup>, Н.П. Лопухин<sup>1</sup>**

## **ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ НА ТРАССЕ М-4 «ДОН»**

*<sup>1</sup>Ростовская областная клиническая больница  
Россия, 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170.*

*<sup>2</sup>Больница скорой медицинской помощи №2, г. Ростов-на-Дону  
Россия, 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35*

*<sup>3</sup>Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России,  
клиническая больница № 1  
Россия, 344045, г. Ростов-на-Дону, 1 Линия, б.*

Цель: уточнение количества ДТП на федеральной трассе М-4 «Дон» на территории Ростовской области (РО) и обоснование необходимости программного целевого подхода к решению проблем организации медицинской помощи пострадавшим на трассе.

Материалы и методы: проведен анализ ДТП за период 2007-2012 гг. на трассе М-4 «ДОН». Проанализированы результаты действия Областного закона «Повышение безопасности дорожного движения на территории Ростовской области» от 11.01.2007 г. №609-ЗС и основные показатели деятельности ЛПУ РО по реализации мероприятий, направленных на организацию медицинской помощи пострадавшим на трассе.

Результаты: отмечена положительная динамика по основным показателям организации медицинской помощи: уменьшение числа погибших на догоспитальном этапе и в период транспортировки бригадами скорой медицинской помощи, уменьшение числа умерших в период лечения в травмоцентрах.

Заключение. Оснащенность ЛПУ современным медицинским транспортом, современной лечебной и рентгенодиагностической аппаратурой, наличие обученного медицинского персонала, четкое взаимодействие травмоцентров всех уровней позволяют улучшить качество оказания медицинской помощи пострадавшим на трассе.

*Ключевые слова:* федеральная трасса, организация медицинской помощи, пострадавшие на трассе.

**Y.I. Vovk<sup>1</sup>, V.I. Ivanov<sup>1</sup>, V.A. Sarkisjan<sup>2</sup>, S.G. Chesnikov<sup>3</sup>, B.E. Gurkin<sup>1</sup>,  
D.V. Ivanov<sup>1</sup>, A.S. Kalintsev<sup>1</sup>, N.P. Lopukhin<sup>1</sup>**

## **ORGANIZATION OF MEDICAL CARE FOR VICTIMS ON THE HIGHWAY M-4 «DON»**

*<sup>1</sup>Rostov Regional Clinical Hospital  
170 Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344011, Russia.*

*<sup>2</sup>Emergency Care Hospital №2  
88/35 Bodraya st., Rostov-on-Don, 344092, Russia*

*<sup>3</sup>Clinical Hospital № 1 Federal State Institution  
of health «Southern Regional Medical Center FMBA of Russia»  
34, Peshkov St., Rostov-on-Don, 344023, Russia.*

Purpose: To clarify the number of traffic accidents on the federal highway M-4 «Don» in the Rostov region and to justify the necessity of principal approach to the solution of medical care problems to the victims on the highway.

Materials and methods: The analysis of traffic accidents on the federal highway M-4 «Don» from 2007 to 2012 was carried out; the results of the regional law action “Improving of traffic safety on the Rostov region” from 11.01.2007 № 609 and the basic indices of Rostov region medical institutions activity according to the realization of measures aimed at the organization of medical care for victims on the highway were analyzed.

Results: the positive dynamics by the main indices of medical care organization, reducing of the death-roll at the pre-hospital stage and during the transport by ambulances and reducing the number of deaths in traumatology centers were noted.



Summary: being equipped with modern medical transports, modern medical X-ray equipments, the availability of experienced medical personnel and an efficient interaction of all levels traumatology centers the hospitals can improve the quality of medical care to the victims on the highway.

Key words: federal highway, organization of medical care, victims on the highway.

### Введение

Дорожно-транспортный травматизм является серьезной социальной и медицинской проблемой. Каждый год в дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) в Российской Федерации погибает до 30 тыс. человек, из которых более четверти - люди трудоспособного возраста [1]. Основной причиной летальных исходов в лечебных учреждениях пострадавших в ДТП является их поздняя доставка, только 50% пострадавших доставляют в лечебные учреждения в течение 40 мин. после травмы [1]. Только 6% лиц, получивших травму при ДТП на федеральных автомагистралях, доставляют в больничные учреждения бригадами скорой медицинской помощи, тогда как в неотложной медицинской помощи и, естественно в эвакуации санитарным транспортом нуждаются от 30 до 60% пострадавших, а при транспортировке попутным транспортом погибают почти 80% [2]. Большое внимание проблеме дорожно-транспортного травматизма уделяет Правительство Российской Федерации. Целевая программа «Повышение безопасности дорожного движения 2006-2012 гг.», утвержденная постановлением Правительства РФ №100 от 20.02.2006 г., решает многие проблемы.

Федеральная трасса М-4 «Дон» протяженностью 1589 километров проходит по территориям Московской, Тульской, Липецкой, Воронежской и Ростовской областей и Краснодарского края. Протяженность трассы на территории Ростовской области (РО) составляет 342,3 км. На развитие и содержание дороги правительство России выделяет огромные средства, за период с 2005 по 2011 гг. реконструировано более 100 км трассы, проходящей по территории РО, освоено 17 млрд рублей из федерального и областного бюджетов. На отрезке автодороги, проходящей по территории РО, интенсивность движения транзитного транспорта на различных участках составляет от 25 до 45 тыс. автомобилей в сутки, из них от 15 до 30 тысяч - это большегрузные автомобили. На основном протяжении дорога имеет асфальтобетонное покрытие с шириной проезжей части от 7 до 9 м.

Показатели ДТП в Ростовской области относительно высокие, что связано с ее южным территориальным расположением с интенсивными пассажирскими и грузовыми потоками. Травматизм на трассе М-4 «Дон» характеризуется нарастанием тяжести травм, увеличением количества множественных и сочетанных повреждений. Анализ динамики изменений показателей аварийности дорожного движения определяет необходимость программно-целевого подхода к решению проблем обеспечения безопасности движения. В связи с этим в РО реализуется целевая программа «Повышение безопасности дорожного движения на территории Ростовской области», утвержденная в форме областного закона от 11.01.07г. №609-ЗС. Министерством

здравоохранения РО утвержден порядок оказания медицинской помощи пострадавшим на федеральной трассе, территориальных дорогах и проводится ежедневный мониторинг пострадавших в ДТП и оказанной им медицинской помощи. Мониторинг проводится через отделение экстренной и плановой консультативной медицинской помощи (ОЭПКМП) областного центра медицины катастроф (РОЦМК), которое функционирует на базе ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница».

Цель исследования - уточнение количества ДТП на федеральной трассе М-4 «Дон» на территории Ростовской области (РО) и обоснование необходимости программного целевого подхода к решению проблем организации медицинской помощи пострадавшим на трассе.

### Материалы и методы

Проведен анализ ДТП за период 2007-2012 гг. на основании отчетов станций скорой медицинской помощи, данных Ростовского областного центра медицины катастроф, отчетов ГИБДД МВД. На территории РО федеральная трасса М-4 «Дон» проходит через 14 административно-территориальных образований, и в оказании медицинской помощи пострадавшим на трассе принимают участие 14 лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) области. Из выделенных федеральным бюджетом более 300 млн рублей, более 130 млн рублей были использованы для пополнения автопарка машин скорой медицинской помощи и реанимобилей, что позволило оказывать помощь пострадавшим в течение первого, так называемого «золотого часа», после ДТП. Также были приобретены и установлены современные компьютерные томографы в ЛПУ городов Миллерово, Каменск-Шахтинский, Белая Калитва, Шахты, Новочеркасск, Аксай, Азов, Батайск. Два современных магнитно-резонансных томографа установлены в ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» («РОКБ») и МБУЗ «ГБСМП г. Ростова-на-Дону» Современные диагностические установки позволяют врачам клиницистам с высокой степенью достоверности ставить диагнозы и правильно определять тактику ведения пострадавших с тяжелыми черепно-мозговыми травмами, повреждениями позвоночника, таза, переломами и вывихами костей.

Отделение ЭПКМП круглосуточно осуществляет телефонную связь со всеми ЛПУ области. Это отделение, оснащенное современной компьютерной аппаратурой, с помощью Интернет-технологий получает из ЛПУ области данные рентгеновских и компьютерных исследований пострадавших, данные ЭКГ и др. Врачи отделения ЭПКМП: травматологи, нейрохирурги, хирурги и другие специалисты в режиме «online» принимают совместные решения с врачами ЛПУ области по уточнению диагнозов, тактике ведения пациентов.



За последние три года травматологами ГБУ РО «РОКБ» и МБУЗ «ГБСМП г.Ростова-на-Дону» в телефонном режиме было выполнено 1426 консультаций. Возрастает количество «телемедицинских» консультаций: 2010 г. - 853, 2011 г. - 971, 2012 г. - 1260. В функции сотрудников ЭПКМП входит обеспечение решения вопросов о переводе пострадавших из ЛПУ области в травмоцентры первого уровня – это травматолого-ортопедическое отделение ГБУ РО «РОКБ» и отделение сочетанных и множественных повреждений МБУЗ «ГБСМП г. Ростова-на-Дону», которое функционирует с 1992 г. в круглосуточном режиме и развернуто на 75 коек. Это отделение оказывает помощь пострадавшим с множественными, сочетанными и комбинированными повреждениями, как при спорадических, так и при массовых поступлениях, возникающих вследствие чрезвычайных ситуаций.

Приказом Министерства здравоохранения РО № 215/а от 18.04.2008 г. зоны ответственности трассы М-4 «Дон» в пределах РО распределены между ЛПУ, расположенными вдоль трассы по принципу территориальной близости: это 5 больниц районного, 7 больниц городского и 3 больницы областного уровня. По предложению Санкт-Петербургского НИИ скорой медицинской помощи им. И.И. Джанелидзе о делении медицинских учреждений на травмоцентры трех уровней, этим больницам определены уровни травматологических центров:

- III уровень. МБУЗ «ЦРБ» Чертковского района с зоной ответственности 45 км, МБУЗ «ЦРБ» Миллеровского района с зоной ответственности 65 км, МБУЗ «ЦРБ» Тарасовского района с зоной ответственности 19 км., МБУЗ «ЦГБ» г. Батайска с зоной ответственности 22 км, МУЗ «Районная больница» с. Самарское Азовского района с зоной ответственности 23 км. В Чертковской и Миллеровской ЦРБ функционируют хирургические отделения, имеющие в составе по одному травматологу; в Тарасовской ЦРБ работает только хирург, но с большим хирургическим стажем работы; МБУЗ «ЦГБ» г. Батайска имеет два хирургических отделения; МУЗ «Районная больница» с.Самарское, Азовского района имеет хирургическое отделение.

- II уровень. МБУЗ «ЦРБ» Каменск-Шахтинского района с зоной ответственности 64 км имеет травматологическое отделение на 50 коек, оснащено спиральным компьютерным томографом. МБУЗ «ЦГБ» г. Гуково с зоной ответственности 44 км имеет травматологическое отделение на 40 коек и подготовленных врачей травматологов, хирургов, анестезиологов. МБУЗ ГБ «СМП» г. Шахты имеет травматологическое отделение на 120 коек. МБУЗ ГБ «СМП» г. Новочеркасск с зоной ответственности 20 км имеет травматологическое отделение на 60 коек. МБУЗ «ЦРБ» Аксайского района с зоной ответственности 38 км имеет травматологическое отделение на 40 коек.

ЛПУ, расположенные вдоль трассы М-4, имеют 312 единиц медицинского транспорта, из которых 291 машина СМП и 21 реанимобиль «Фиат Дукато», укомплектованные дыхательным и реанимационным оборудованием. Это позволяет в течение часа с момента аварии доставить пострадавших в ближайший травматологический центр II-III уровня, а из них при необходимости транспортировать в центры I уровня. С места ДТП сотрудник СМП сообщает дежурному хирургу-трав-

матологу ближайшего центра о количестве пострадавших и очерёдности их транспортировки, что позволяет медперсоналу ЛПУ подготовить приемное отделение и другие отделения к приему пациентов. Строго обязательны круглосуточные сообщения дежурных хирургов ЛПУ области в отделение ЭПКМП ГБУ РО «РОКБ» о пострадавших на трассе в течение 1-2 часов с момента их госпитализации с передачей через Интернет выполненных данных обследования. Это позволяет быстро получить консультации всех необходимых специалистов ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» и ГБУ РО «Областная детская больница». При необходимости экстренно формируется выезд необходимых специалистов в ЛПУ. В большинство ЛПУ области бригады специалистов прибывают в течение 1-2 часов, только в г. Миллерово и в Чертковский район, расположенные соответственно в 230 км и 310 км от г. Ростова-а-Дону, не удается доехать за 2 часа.

С целью выполнения решений Министерства здравоохранения РО по подготовке врачей и среднего медицинского персонала в вопросах оказания медицинской помощи при ДТП, начиная с 2008 г. регулярно направляются на центральные учебные базы в институт им. Н.В. Склифосовского г. Москва и в НИИ скорой медицинской помощи им. И.И. Джанелидзе г. Санкт-Петербург врачи хирурги и травматологи. В 2009 г. и 2011 г. на базе ГБУ РО «РОКБ» г. Ростова-на-Дону проведены выездные циклы сотрудников кафедры травматологии института повышения квалификации ФМБА России г. Москва, на которых был проучен 181 врач по теме: «Медицинская помощь пострадавшим при ДТП». Доценты кафедры под руководством проф. А.В. Скороглядова на циклах помимо лекций на высоком профессиональном уровне проводили и показательные операции с внедрением малотравматичных хирургических методов лечения, методик применения современных металлоконструкций для стабильного остеосинтеза. В последние годы в г. Ростов-на-Дону с чтением лекций по разделам травматологии и проведением показательных операций приезжали ведущие специалисты травматологи г. Москвы - профессора: Н.В. Загородний, В.Г.Голубев, А.Ф.Лазарев, С.В.Сергеев, Е.Ш. Ламтатидзе, С.В. Каграманов и др. Все это серьезным образом помогает в работе практикующим врачам РО. На кафедре травматологии и ортопедии ФУВ Ростовского государственного медицинского университета ежегодно повышают квалификацию около 100 врачей хирургов и травматологов. Регулярно травматологи РО принимают участие в работах клинических конференций в городах Москва, Санкт-Петербург, Краснодар. Специалисты ГБУ РО «РОКБ» издают методические пособия и информационные письма для хирургов, травматологов, врачей СМП по вопросам практического оказания помощи пострадавшим, например: «Оперативное лечение нестабильных переломов таза», «Диагностика и лечение травматической жировой эмболии», «Алгоритм оказания помощи пострадавшим с множественными травмами опорно-двигательного аппарата в травматологических центрах II уровня», «Организация и алгоритм оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе пострадавшим в ДТП при переломах костей и суставов».

На базе ГБУ РО «РОКБ» в соответствии с планом Министерства здравоохранения РО регулярно прово-



дятся «Дни травматолога». На них заслушиваются отчеты заведующих травматологическими отделениями области, сообщения на актуальные проблемы травматологии и ортопедии, проводятся разборы интересных клинико-лечебных случаев и ошибок ведения и причин летальных исходов у пострадавших в ДТП.

На догоспитальном этапе оказание медицинской помощи на трассе М-4 осуществляется сотрудниками СМП городов и районов области. Бригады СМП на 80% укомплектованы фельдшерами. На базе Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования РО «Центр повышения квалификации специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием» (ГБОУ ДПО РО «ЦПК») за последние четыре года повысили квалификацию 450 фельдшеров. На занятиях особое внимание уделяется вопросам оказания медицинской помощи при травмах, особенно множественных и сочетанных. Занятия проводят не только штатные преподаватели, но и главные внештатные спе-

циалисты Министерства здравоохранения РО – к.м.н, д.м.н., врачи высших квалификационных категорий: реаниматологи, травматологи, хирурги, нейрохирурги, сосудистые хирурги. Ежеквартально во все травматологические центры II и III уровня в плановом порядке выезжают травматологи, хирурги и другие специалисты ГБУ РО «РОКБ» с целью консультации пациентов и проведения занятий с медицинским персоналом ЛПУ.

**Результаты и обсуждения**

Среди пострадавших жителей Ростовской области - 60-65%, жителей других районов России - 35-40%. Более 45% от всех ДТП приходится на июнь-сентябрь месяцы года.

Данные таблицы 1 свидетельствуют о стабильности работы ЛПУ в рамках реализации областной программы по оказанию медицинской помощи пострадавшим в ДТП на трассе М-4.

Таблица 1

**Основные показатели деятельности ЛПУ области по реализации мероприятий, направленных на организацию медицинской помощи пострадавшим при ДТП на федеральной автодороге М-4 «Дон»**

Показатель	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Всего число погибших в ДТП	131	140	137	108	124
Число погибших на месте ДТП	105	116	107	94	83
Число умерших на догоспитальном этапе	6	8	6	0	3
Число умерших во время транспортировки СМП	0	3	2	1	0
Число выездов на ДТП бригад СМП	408	537	586	538	481
Число пострадавших которым оказана помощь бригадами СМП	579	743	717	631	594

Данные таблицы 2 свидетельствуют о стабильности качественных показателей работы ЛПУ области с тенденцией к снижению числа умерших в стационарах.

Таблица 2

**Качественные показатели деятельности ЛПУ области по организации медицинской помощи пострадавшим при ДТП на федеральной автодороге М-4 «Дон»**

Показатель	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Всего число пострадавших доставленных в травмоцентры	371	491	421	382	317
I уровня	48	45	62	67	51
II уровня	113	123	143	109	86
III уровня	210	323	216	206	180
Число оперативных вмешательств	234	298	291	258	223
При множественной травме	81	88	116	104	87
При сочетанной травме	95	147	107	93	91
При нейротравме	58	63	68	61	45
Число пострадавших в ДТП умерших в стационаре	23	22	20	20	15



### Заключение

Финансирование со стороны федерального, регионального, местного бюджетов позволяет значительно пополнить парк медицинского транспорта, оснастить ЛПУ, расположенные вдоль трассы М-4 «Дон», современным рентгенодиагностическим оборудованием, что положительно влияет на оказание медицинской помощи пострадавшим на трассе в течение так называемого «золотого часа» и в период пребывания на стационарном лечении.

Постоянно проводимая МЗ РО организационно-методическая работа способствует четкому взаимодействию ЛПУ всех уровней на всех этапах оказания медицинской помощи.

Широкое использование Интернет-технологий позволяет специалистам ЛПУ РО в течение короткого времени и в любое время суток получать специализированную медицинскую помощь.

Регулярное обучение врачей и фельдшеров СМП на центральных и местных учебных базах улучшает качество оказания медицинской помощи пострадавшим в ДТП.

### ЛИТЕРАТУРА

1. О.А. Гармаш, Б.В.Гребенюк, А.В.Попов. Научное обоснование и разработка пилотного проекта по применению вертолетной авиации для оказания помощи пострадавшим в ДТП на магистральной автомобильной дороге «Москва – Санкт-Петербург» //Тезисы всероссийской конференции «Итоги реализации мероприятий Федеральной целевой программы «Повышение безопасности дорожного движения в 2006-2012 годах» в системе здравоохранения», 12-14 декабря 2012. - 26 с.
2. С.А. Грабчак, В.И.Крюков. Опыт проведения специальных учений по ликвидации медико-санитарных последствий ДТП в рамках ФЦМ. //Тезисы всероссийской конференции «Итоги реализации мероприятий Федеральной целевой программы «Повышение безопасности дорожного движения в 2006-2012 годах» в системе здравоохранения», 12-14 декабря 2012. - 40 с.

ПОСТУПИЛА 11.03.2014

УДК 616.216.2-002-072.5

А.Г. Волков, Т.В. Золотова, В.В. Киселев

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЗАЩИЩЕННЫМИ АМИНОПЕНИЦИЛЛИНАМИ В ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННЫХ ФОРМ ПАРАНАЗАЛЬНЫХ СИНУСИТОВ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра болезней уха, горла и носа*

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

Цель: оценить эффективность использования защищённых аминопенициллинов на примере сультамициллина в лечении больных сочетанными параназальными синуситами.

Материалы и методы: обследовано 48 больных с острыми синуситами лёгкой и средней степени тяжести. Антибиотикотерапию сультамициллином (амписид) проводили 10 дней перорально по 750 мг/сутки. При местном воздействии исключали пункции верхнечелюстных пазух. Эффективность лечения оценивали по клиническим признакам на 1, 4 и 10 дни наблюдений.

Результаты: сочетанное поражение околоносовых пазух диагностировано в 56,2% случаев; эффективность лечения острых синуситов с использованием сультамициллина к 10 дню наблюдения составила 89,6%.

Заключение: при эмпирической антибиотикотерапии больных острыми синуситами с легким и среднетяжёлым течением целесообразно назначение защищённых аминопенициллинов: сультамициллин - эффективен и безопасен.

Ключевые слова: сочетанные параназальные синуситы, антибиотикотерапия, защищённые аминопенициллины, сультамициллин, лечение.



A.G. Volkov, T.V. Zolotova, V.V. Kiselyov

## ANTIBACTERIAL THERAPY WITH PROTECTED AMINOPENICILLINS IN THE TACTICS OF TREATMENT OF COMBINED FORMS OF PARANASAL SINUSITIS

Rostov State Medical University,  
ENT department

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: vag@aanet.ru

**Purpose:** to evaluate the efficiency of use of protected aminopenicillins on the example of sultamicillin in the treatment of patients with combined paranasal sinusitis.

**Materials and methods:** on-investigated 48 patients with sinusitis, light and medium severity. Antibacterial therapy sultamicillin (ampicid) spent 10 days of oral 750 mg/day. The local impact excluded puncture of maxillary sinuses. The efficiency of treatment was evaluated by clinical signs on 1, 4 and 10 days of observation.

**Results:** the combined defeat of the paranasal sinuses diagnosed in 56.2% of cases; the effectiveness of treatment of acute sinusitis using sultamicillin to 10 days of observation was 89.6%.

**Summary:** empiric antibiotic therapy of patients with acute sinusitis with mild and moderate over appropriate designation of protected aminopenicillins: sultamicillin - effective and safe.

**Key words:** combined paranasal sinusitis, antibiotic therapy, protected aminopenicillins, sultamicillin, treatment.

### Введение

**П**роблема лечения воспалительных заболеваний околоносовых пазух – параназальных синуситов (ПНС) в настоящее время является одной из наиболее актуальных в оториноларингологии. В последнее десятилетие заболеваемость ПНС увеличилась почти в 3 раза, а удельный вес госпитализированных больных с этой патологией ежегодно увеличивается на 1,5-2% [1]. В настоящее время ПНС занимают первое место среди заболеваний ЛОР органов и составляют более 1/3 больных, госпитализированных в специализированные стационары, а заболеваемость, по данным европейских и американских клиницистов, достигает 5-15% в популяции [2]. Специалистов настораживают тенденции возрастания частоты острых ПНС и перехода их в хронические, как в странах Европы, так и нашей стране [3]. Особой зоной можно считать Северный Кавказ, который является наиболее неблагоприятным по климатическим условиям в связи с формированием у многих жителей региона вторичного иммунодефицита и характеризуется повышением уровня воздействия на человека вредных факторов внешней среды, что стимулирует увеличение на Северном Кавказе количества синуситов, в том числе – и фронтитов с осложнениями [4].

Околоносовые пазухи представляют собой единую морфологическую и функциональную систему с близкими этиологическими факторами и механизмами развития в них заболеваний. Такое морфофункциональное единство определяет и единство патогенетических механизмов воспалительных процессов в пазухах. Более того, значительная часть ПНС представлена сочетанными формами, при этом сочетаются между собой, как правило, воспалительные заболевания пазух передней группы. Реже встречаются одновременные поражения пазух пе-

редней и задней групп пазух. Такие воспалительные процессы характеризуют как гемисинуситы при сочетании максиллярного синусита, этмоидита, фронтита и сфеноидита с одной стороны и пансинуситы при поражении всех околоносовых пазух. Предрасполагающим фактором к возникновению сочетанных форм синуситов передней группы является локализация их выводных отверстий в узком месте – остиомеатальном комплексе, патология каждого из элементов которого играет значительную роль в патогенезе синуситов вообще. Согласно теории Мессер-Клингера, пусковым моментом формирования острого ПНС является отёк слизистой оболочки среднего носового хода (остиомеатального комплекса), при котором контралатеральные стенки соприкасаются между собой. Это в свою очередь приводит к остановке мукоцилиарного транспорта с застоём и последующим инфицированием нормального секрета слизистой оболочки пазухи [5].

Время от времени возникают дискуссии на тему – какие воспалительные процессы в околоносовых пазухах встречаются чаще – изолированные или сочетанные. Нам кажется, что однозначного ответа на этот вопрос нет, так как для формирования ответа необходимо учитывать особенности региона, где выявлено заболевание, патогенов дыхательных путей – монофлору или ассоциации микроорганизмов, наличие вторичного иммунодефицита, особенности эмпирического лечения и другие факторы.

Мы провели сравнительный анализ количества изолированных фронтитов и сочетанных с ними форм, при которых наблюдалось поражение не только лобной, но и челюстной и/или решетчатой пазух. Так в 2012 году в клинике пролечено 806 больных с синуситами с участием лобной пазухи. При этом количество изолированных фронтитов составило всего 35 человек, воспаление верхнечелюстных пазух (ВЧП) и лобной пазух наблюдалось у 62 человек, сочетание воспалительного поражений более



двух пазух передней группы, геми- и пансинуситы встречались у 167 человек. Таким образом, статистический анализ частоты ПНС за 2012 год доказывает резкое возрастание количества сочетанных поражений околоносовых пазух с одновременным уменьшением количества изолированных форм.

Сочетанные ПНС значительно усложняют тактику лечения больного. В тех случаях, когда одним из компонентов сочетанного процесса является максиллярный синусит, возможно использование верхнечелюстной пазухи для депонирования антибактериального препарата и его распределения по всей системе околоносовых пазух. В тех же случаях, когда сочетание воспалительных изменений ограничивается лобной и решетчатой пазухами, рациональным является использование системной антибактериальной терапии.

Принципы эмпирической антибактериальной терапии определяются изучением микробиологического спектра содержимого околоносовых пазух при ПНС. Согласно многочисленным исследованиям в этом направлении, ведущая роль в развитии и формировании воспалительного процесса принадлежит *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, составляющими «большую тройку» патогенов. Региональной особенностью Ростовской области до настоящего времени остаётся высокий процент (до 40%) банальной гноеродной микрофлоры [6,7].

Наиболее полно этот спектр покрывается  $\beta$ -лактамами антибиотиками, основу которых составляет гетероциклическое  $\beta$ -лактамно кольцо. К ним относятся природные и полусинтетические пенициллины и цефалоспорины. Эти антибиотики блокируют транспептидазы, необходимые для построения полноценной клеточной стенки. В результате в стенке образуются дефекты и клетка лизируется под влиянием перепада осмотического давления [8].

Однако в процессе эволюции большинство штаммов микроорганизмов, имеющих значение в этиологии воспалительных процессов в настоящее время, приобрели свойства, значительно повышающие их устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды, в частности, к воздействию антибиотиков. Известны два механизма такой устойчивости – модификация белков клеточной стенки и разрушение молекул лекарственного препарата при взаимодействии его с бактериальной клеткой. Второй механизм является более эффективным и именно он в настоящее время определяет уровень устойчивости микроорганизма к тому или иному антибиотику. В настоящее время способностью к выработке разрушающего фермента  $\beta$ -лактамазы обладают большинство штаммов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, а также *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Эти микроорганизмы имеют наибольшее значение в воспалительной патологии околоносовых пазух, как острой, так и хронической [9].

Из  $\beta$ -лактамов антибиотиков следует отметить, прежде всего, ампициллин – они обладают широким спектром действия, покрывая большую часть спектра возбудителей ПНС, а также менее чувствительны по сравнению с другими  $\beta$ -лактамами к разрушающим ферментам. Тем не менее применение чистых ампициллинов нецелесообразно, так как одна молекула  $\beta$ -лактамазы

может разрушить десятки молекул антибиотика, снижая терапевтическую концентрацию препарата. Активность  $\beta$ -лактамаз эффективно подавляется их ингибиторами – клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом [8].

Комбинированные препараты, состоящие из ампициллина и ингибитора  $\beta$ -лактамазы, получили название защищённых пенициллинов.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке наиболее полно представлены комбинации ампициллина и клавулановой кислоты. Эти препараты отличаются высокой эффективностью, быстрым созданием терапевтических концентраций как антибиотика, так и ингибитора  $\beta$ -лактамазы в крови и очаге воспаления. Однако, учитывая высокую изменчивость патогенной микрофлоры, такая эффективность указанных препаратов не будет длиться слишком долго. Поэтому уже сейчас необходимо создание новых препаратов с подобными свойствами и их клиническая апробация. Кроме того, внедрение в клиническую практику новых защищённых пенициллинов даёт врачу свободу маневра, позволяет применять препараты данного класса при неэффективности или непереносимости аугментина и его дженериков.

По нашим данным, в ЮФО и Северо-Кавказском регионе, как и по России, у таких возбудителей, как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, выделенных при острых ПНС, сохраняется высокая чувствительность к ампициллинам [5].

Цель работы – исследование целесообразности использования защищённых ампициллинов в качестве стартовой антибиотикотерапии на примере сультамициллина (амписид) в лечении больных сочетанными острыми ПНС.

В состав сультамициллина (амписид) входят синтетический ампициллин – ампициллин и ингибитор бета-лактамаз – сульбактам [9]. Ожидаемый эффект при лечении ПНС амписидом связан, во-первых, с высокой чувствительностью к ампициллинам микроорганизмов, вызывающих эту патологию, а, во-вторых, фармакологическими свойствами амписида. Входящий в его состав ампициллин угнетает биосинтез мукопептида клеточной стенки, тем самым действуя бактерицидно на соответствующих возбудителей заболеваний в период их активного размножения, а сульбактам, не обладая антибактериальной активностью, является необратимым ингибитором  $\beta$ -лактамаз, которые продуцируются такими микроорганизмами, как стафилококки, энтерококки, гемофильная палочка, клебсиелла, протей. Сультамициллин образует соединения с пенициллинсвязывающими белками, в связи с чем некоторые штаммы более чувствительны к комбинации, чем к одному  $\beta$ -лактамному антибиотику [10]. Указанные особенности представленного препарата обуславливают его широкое использование в клинической оториноларингологии при системной терапии острых ПНС.

#### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 48 пациентов, страдающих острыми ПНС, которые получали лечение в дневном стационаре Городской больницы №1 г.Ростова-на-Дону, где базируется ЛОР кафедра РостГМУ. Критериями включения в исследование были лица от 15 лет и



старше, у которых при поступлении была диагностирована острая сочетанная патология воспалительного характера двух и более околоносовых пазух: острый максиллярный синусит в сочетании с фронтитом, этмоидитом или сфеноидитом, а также гемисинуит или пансинусит. Диагноз подтверждался данными рентгенографии околоносовых пазух в передней полуаксиальной и других проекциях или же компьютерной томографии/СКТ. В исследование были включены только больные со случаями лёгкой и средней степени тяжести ПНС. Всем пациентам исследуемой группы назначали внутрь сультамидиллин (амписид) по 375 мг (1 таб.) внутрь 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней с учетом суточной дозы в 750 мг. При местном воздействии использовали анемизацию слизистой оболочки среднего носового хода или обонятельной щели, перемещения лекарственных средств, назофарингеальные промывания полости носа и носоглотки, физиотерапевтические процедуры. Всем пациентам при первичном осмотре брали мазки отделяемого из носа для бактериологического исследования с определением чувствительности к антибиотикам. Пункции верхнечелюстных пазух пациентам не проводились. Из группы наблюдения исключали пациентов, у которых были отмечены аллергические реакции на антибиотики группы пенициллина, аллергический и полипозный процесс в полости носа и околоносовых пазухах.

Эффективность лечения и возможные осложнения оценивали по клиническим проявлениям и показателям эндоскопического исследования. Данные рентгеновского исследования в процессе и после лечения в расчет не принимали, так как видимые изменения рентгеновского изображения воспаленных околоносовых пазух проявлялись не ранее, чем через месяц после исчезновения воспалительного процесса, в ряде случаев использовали диафаноскопию или цифровую диафаногрaфию. Нами была специально разработана индивидуальная карта пациента, куда вносили основные данные о нём и результаты проведенных обследований – исходных данных, в процессе наблюдения и после лечения.

Клиническую картину оценивали по субъективным и объективным признакам, при этом результаты отмечали по разработанной шкале - от 0 до 3 баллов: 0 – отсутствие симптома, 1 – легко выраженный симптом, 2 – умеренно выраженный симптом, 3 – сильно выраженный симптом.

Субъективные признаки, включённые в оценочную шкалу:

- локальный болевой симптом,
- выделения из носа,
- нарушение носового дыхания,
- нарушение обоняния.

Объективные признаки, изучаемые для оценки состояния пациента в динамике:

- спонтанная боль и болезненность при пальпации лицевой стенки пазухи,
- состояние среднего носового хода (открыт, слегка сужен, сужен, закрыт),
- риноскопический симптом «полоски гноя»,
- гиперемия и отёк слизистой оболочки полости носа.

Оценки в каждой группе симптомов суммировали, при этом получали результаты в баллах от «0» до «12» у каждого пациента.

Ежедневное посещение врача было обязательным для всех больных. Оценка клинических данных по пунктам

индивидуальной карты на фоне антибиотикотерапии амписидом проводилась трижды:

- 1) первичный осмотр до начала лечения,
- 2) 4 сутки от момента начала лечения,
- 3) 10 сутки – после окончания курса антибиотикотерапии.

18 больным дополнительно было проведено исследование по определению содержания секреторного иммуноглобулина А (SIgA) в назальном содержимом [6].до и после лечения, что позволяло оценивать степень выраженности иммунного воспаления на фоне терапии амписидом.

Поскольку к началу лечения ещё не было результатов исследования микрофлоры полости носа и околоносовых пазух, назначение антибиотиков больным наблюдаемой группы осуществляли эмпирически. Использование амписида пациентам, страдающим сочетанными формами острых ПНС, мы рассматриваем как стартовое. После получения полной клинической картины по результатам обследования больных могли быть назначены другие антибиотики.

### Результаты и обсуждение

Возраст больных в исследуемой группе был от 15 до 50 лет. 45,8% (22 чел.) составили мужчины, 54,2% (26 чел.) – женщины. В 87,5% случаев (42 чел.) отмечено умеренное нарушение носового дыхания, обоняния – в 64,6% (31 чел.), наличие выделений из носа слизистого и слизистогнойного характера – в 70,8% (34 чел.). Локальный болевой синдром, чаще в виде «чувства тяжести», «ощущения давления», отмечен в 18,7% (9 больных), а в 2, 1% (1 чел.) на фоне симптомов заболевания наблюдались носовые кровотечения. Преобладающими симптомами, выявленными оториноларингологом при обследовании больных сочетанными острыми ПНС, были признаки назальной обструкции: отёк и гиперемия слизистой оболочки полости носа и сужение среднего носового хода - в 87,5% случаев (42 больных).

Рентгеновские данные подтверждали диагноз параназального синусита у всех обследованных больных. При этом значительную долю от общего числа пациентов (48 чел.) составили люди с сочетанным поражением околоносовых пазух – 56,2% (27 чел.), из них сочетание воспалительного процесса в верхнечелюстных пазухах с поражением лобных пазух обнаружено у 10 больных, решётчатых пазух – 4, клиновидных – 3, гемисинуит наблюдался у 8 пациентов, а пансинусит – у 2-х. У остальных 21 (43,8%) чел. диагностирован острый максиллярный синусит, одно- (13 чел.) или двусторонний (8 чел.).

Результаты бактериологического исследования отделяемого из полости носа, полученные на 5-7 сутки от момента взятия мазка, свидетельствовали о том, что в исследуемой группе с эмпирически начатым лечением антибиотиком из класса защищённых аминопенициллинов превалировала пневмококковая и стафилококковая микрофлора, чувствительная к препаратам этого ряда, и, следовательно, препарат для стартовой терапии сочетанных острых ПНС был избран правильно.

Все больные хорошо переносили лечение: значимых отрицательных эффектов не было, лишь в 2,1% (1 чел.) случаев на фоне приёма амписида отмечался жидкий стул,



несмотря на это больной успешно продолжил лечение синусита. Практически все обследованные больные к концу курса лечения ПНС отмечали клиническое улучшение. При эндоскопическом исследовании выявлено уменьшение отека слизистой оболочки полости носа, отсутствие экссудата в носовых ходах, нормализация состояния слизистой оболочки полости носа и среднего носового хода – в 89,6% случаев (43 больных). Лишь в 10,4% случаев (5 чел.) лечение было расценено как неэффективное.

Согласно полученным лабораторным данным, у большинства больных обеих групп наблюдается нормализация количества лейкоцитов периферической крови параллельно с изменениями показателя напряжённости местного иммунитета - SIgA: повышение уровня SIgA в назальной слизи в период острого процесса ( $9,98 \pm 1,26$  мг/мл, норма -  $0,9-3,2$  мг/мл) в околоносовых пазухах имеет тенденцию к нормализации в результате лечения ( $6,54 \pm 0,92$  мг/мл), включающего системное применение амписида. Полученные результаты позволяют оценивать сультамициллин (амписид) как препарат, не оказывающий ингибиторного действия на параметры иммунной системы.

Контрольное лучевое исследование 16 пациентов через 1 месяц после выписки из дневного стационара (СКТ – 9, рентгенография околоносовых пазух – 7), свидетельствовало об исчезновении рентгенологических призна-

ков воспалительного процесса в околоносовых пазухах в 87% (14 чел.) случаев, что объективно подтверждало эффективность применения амписида как одного из элементов щадящего лечения, много лет проводимого в нашей клинике.

### Выводы

1. Эффективность лечения острых ПНС с использованием амписида в качестве стартовой терапии составила 89,6%, что свидетельствует о возможности использования низкодозированного антибиотика из группы защищенных аминопенициллинов - амписида в лечении больных сочетанными формами острого параназального синусита при лёгкой и средней степени тяжести заболевания;
2. При рекомендуемой дозе амписида: по 1 таб. (375 мг) 2 раза в день внутрь ежедневно в течение 10 дней побочных эффектов не выявлено.
3. Использование амписида в лечении сочетанных острых ПНС полностью соответствует спектру возбудителей, способствует их быстрой и надёжной эрадикации при отсутствии ингибиторного действия на параметры иммунной системы, предотвращает развитие осложнённых и хронических форм заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Косяков С.Я. Рациональная антибиотикотерапия острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов // С.Я. Косяков, А.Г. Атенесян, К.С. Цаголова.- Вестн.оторинолар.-2014.-№ 1.- С. 55-59.
2. Лопатин А.С. Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принцип лечения / А.С. Лопатин, В.П. Гамов.- ООО «МИА».- Учебное пособие.- М., 2011.- 72 с.
3. Иванченко О.А., Лопатин А.С. Эпидемиология хронического риносинусита: результаты многоцентрового опроса взрослой популяции // Российск.ринология.-2013.- № 3.-С. 16-18.
4. Волков А.Г., Гюсан А.О., Боджоков А.Р. Распространенность фронтитов на Северном Кавказе в настоящее время / Матер. межрегион.научно-практ.конф.оторинолар. Сибири и Дальнего Востока «Акт.вопр.оторинолар.».-Благовещенск, 2009.-С. 30-34.
5. Волков А.Г. Лобные пазухи.- Ростов н/Д: Феликс, 2000.-512 с.
6. Волков А.Г., Золотова Т.В. Особенности антибиотикотерапии при одонтогенном максиллярном синусите // Российск.ринология (Тез.докл. VII Конгресса ринологов).- 2007.-№2.- С. 60-61.
7. Hwang P.H. Acute sinusitis and rhinosinusitis in adults: Clinical manifestations and diagnosis: Literature review current through: Feb 2014. This topic last updated: Aug. 29, 2013.[Electronic resource] / P.H. Hwang, A. Getz // UpToDate: Date Base. - UpToDate, Inc., 2014. - URL: [http://www.uptodate.com/contents/acute-sinusitis-and-rhinosinusitis-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search\\_result&search=acute+sinusitis&selectedTitle=2~43](http://www.uptodate.com/contents/acute-sinusitis-and-rhinosinusitis-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=acute+sinusitis&selectedTitle=2~43) (24.03.2014).
8. Topuz B. Low dose sultamicillin in acute sinusitis // B. Topuz, O. Katirciog, I. Bayramog at. / Le Infezioni in Medicina,-2002.- N 1.-P. 45-48.
9. Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature // U. Gresser / Eur. J. Med. Res. – 2001.- № U 6.- P.139-149.
10. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия синусита // Л.С.Страчунский, Е.И. Каманин, А.А. Тарасов и др. // Антибиотики и химиотерапия.-1999.-т.44, №9.-С.24-28.

ПОСТУПИЛА 31.03.2014



Р.Н. Волошин<sup>1</sup>, М.М. Тлиш<sup>2</sup>, Т.Г. Кузнецова<sup>2</sup>, Ж.Ю. Наатыж<sup>2</sup>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ СЕРИИ «АЙСИДА» ПРИ МИКОЗАХ СТОП У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и микологии  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

<sup>2</sup>Кубанский государственный медицинский университет,  
кафедра дерматовенерологии  
Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Рашпилевская, 179. E-mail:taya1504@mail.ru

Цель: изучить действие бальзама для проблемной кожи лица и тела «Айсиды» в комплексной терапии микозов у лиц пожилого возраста.

Материалы и методы: Под наблюдением находилось 60 пациентов с микозами стоп в возрасте от 60 до 78 лет (49 женщин и 11 мужчин). Продолжительность болезни составляла от 1 года до 3,5 лет. Наблюдаемые пациенты методом слепой выборки были разделены на 2 группы по 30 человек. Все больные получали традиционную системную терапию. Пациенты 1 группы получали системную терапию и наружную специфическую терапию (тербинафин крем, местно 2 р/сут). В качестве официального эмолянта добавлена мазь декспантенол 2 р/сутки. Пациентам 2 группы к системной и наружной специфической терапии добавлено средство лечебной косметики серии Айсиды - бальзам для проблемной кожи лица и тела. Эффективность лечения оценивали клинически и при помощи микроскопического метода исследования.

Результаты: у больных 1 группы выраженный терапевтический эффект наблюдался у 69% через 10 дней от начала лечения. Во 2 группе эффективность составила 82%. При этом у пациентов 2 группы, наряду с более выраженной положительной динамикой, отмечалось значительное уменьшение ощущения стянутости, сухости кожи и ощущения дискомфорта, прекращение шелушения начиная с первой недели лечения. Клинические проявления полностью разрешились к 14 дню терапии, микроскопически грибы не обнаруживались у всех пациентов на 21 день лечения.

Выводы: отмечена высокая терапевтическая эффективность и хороший косметический эффект косметического бальзама «Айсиды» для проблемной кожи лица и тела в комплексной терапии микозов на фоне ксероза у лиц пожилого возраста.

*Ключевые слова:* микоз стоп, бальзам «Айсиды» для проблемной кожи лица и тела, пожилой возраст, эффективность, комплексная терапия.

R.N. Voloshin<sup>1</sup>, M.M. Tlish<sup>2</sup>, T.G. Kuznetsova<sup>2</sup>, J.U. Naatish<sup>2</sup>

## EXPERIENCE OF APPLICATION OF PREPARATIONS OF SERIES «AISIDA» BY MYCOSIS STOP IN THE ELDERLY

<sup>1</sup>Rostov State Medical University,  
Department of dermatology and venereology with a course of cosmetology and Mycology  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.

<sup>2</sup>Kuban State Medical University,  
Department of dermatology and venereology  
179 Rashpilevskaya st, Krasnodar, 350000, Russia. E-mail:taya1504@mail.ru

Purpose: To study the effect of balm for oily skin and body «Aysida» in the treatment mikozovu elderly.

Materials and Methods: We observed 60 patients with mycosis stop between the ages of 60 to 78 years (49 women and 11 men). Disease duration ranged from 1 year to 3.5 years. Patients observed by blind samples were classified into two groups of 30 people. All patients received conventional systemic therapy. Group 1 patients received systemic therapy and external specific therapy (terbinafine cream topically 2 p / day). As an added emollients officinal ointment dexpanthenol 2 p / day. Patients 2 groups to the system and the external specific therapy added medical cosmetic series Aysida «- a balm for oily skin and body. Treatment efficacy was assessed clinically and by means of microscopic research method.

Results: Group 1 patients expressed therapeutic effect was observed in 69% after 10 days of starting treatment. In group 2 the efficiency was 82%. In patients 2 groups, along with a more pronounced positive dynamics, showed a significant decrease feelings of tightness, dryness and discomfort, peeling termination from the first week of treatment. Clinical manifestations completely resolved by day 14 of therapy, microscopic fungi were not detected in all patients on day 21 of treatment.



Summary: there was a high therapeutic efficacy and good cosmetic effect cosmetic balm «Aysida» for problem skin and body in the complex therapy of fungal infections on background xerosis in the elderly.

Keywords: athlete's foot, balsam «Aysida» for problem skin and body, advanced age, efficiency, combined therapy..

### Введение

Дерматомикозы являются одной из важнейших проблем дерматологии. Опубликованы сведения о множестве факторов, способствующих росту заболеваемости дерматомикозами: это широкий контакт с патогенными микроорганизмами в плавательных бассейнах и водоемах, ношение воздухо непроницаемой и тесной обуви, увеличение использования антибиотиков, цитостатиков, кортикостероидов, ВИЧ-инфекция, общее старение населения [1]. Рост встречаемости микозов у пожилых лиц [2,3] обусловлен их высокой заболеваемостью ксерозом. В основе развития этого состояния лежит возникновение дефицита керамидов, холестерина, жирных кислот, фосфолипидов, гликосилкерамидов, свободных сфингоидных оснований и сульфата холестерина в роговом слое эпидермиса, что приводит к транскутанной потере воды, уменьшению сцепления межклеточных структур рогового слоя, обеспечивающих целостность кожи и проявляется сухостью кожи [4,5]. Уменьшение содержания липидов в роговом слое эпидермиса и увеличение межклеточных промежутков приводит к повышению проницаемости кожи для микробных агентов, антигенных стимуляторов [6]. К предрасполагающим факторам в данной возрастной группе также относят сахарный диабет [7,8,9] и нарушения кровообращения нижних конечностей: диабетическая ангиопатия, варикозное расширение вен, облитерирующий атеросклероз [10,11]. В этом случае недостаточная трофика кожных покровов приводит к их истончению, а снижение иммунной функции – к потере барьерной функции и утрате толерантности к патогенным микроорганизмам, что вызывает снижение барьерной функции кожи и развитие воспалительных заболеваний. Широкое распространение микозов стоп в данной возрастной популяции, разнообразие клинических проявлений, упорное хроническое рецидивирующее течение, развитие микогенной сенсibilизации, приводящее к снижению качества жизни, вызывает большой интерес к вопросам выбора лекарственных средств, разработке новых методов их применения. Поставленные задачи требуют оптимизации лечения путем включения в комплексную терапию не только специфических противогрибковых средств, но и различных официальных эмоленов и препаратов лечебной косметики. Такой подход повышает терапевтическую эффективность, нивелирует побочные реакции и сенсibilизацию организма некоторыми компонентами, входящими в различные наружные формы для лечения микозов стоп у лиц старшей возрастной группы. Данная проблема послужила основанием для изучения в геронтологической практике действия бальзама для проблемной кожи лица и тела

«Айсида» в комплексной терапии микозов. Входящие в состав косметического средства компоненты (оливковое масло, глицерин, липофолк, карбопол, нипагин, нипазол, эфирное масло цитронеллы, эфирное масло лимонника китайского, Coenzyme Q10, вода деминерализованная с ионами серебра) проникают в глубокие слои кожи и препятствуют трансэпидермальной потере жидкости, восстанавливают гидролипидную пленку на поверхности кожи, ведут к замедлению процессов дегидратации, улучшают микроциркуляцию и стимуляцию клеточного метаболизма. Целенаправленный транспорт как базового вещества препарата бальзама «Айсида» - стимулятора Дорогова, так и других компонентов, осуществляется за счет липосомальной системы, имеющей фосфолипидный состав. Патогенетическая обоснованность применения обусловлена способностью данного средства стимулировать синтез коллагена и эластина за счет содержащегося в его составе метил меркаптана, блокировать рост, размножение и жизнедеятельность микроорганизмов, подавлять свободно-радикальные реакции перекисного окисления липидов в мембранах и ядрах клеток, защищать ДНК клеток кожи от повреждения. Тем самым препарат активирует собственные механизмы регенерации, повышает сопротивляемость кожи к агрессивным факторам внешней среды, повышает упругость кожи. Косметический бальзам «Айсида» для проблемной кожи лица и тела практически не имеет запаха, быстро впитывается, содержит минимальное количество консервантов.

Цель - изучить действие бальзама для проблемной кожи лица и тела «Айсида» в комплексной терапии микозов у лиц пожилого возраста.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 60 пациентов с микозами стоп в возрасте от 60 до 78 лет (49 женщин и 11 мужчин). Продолжительность болезни составляла от 1 года до 3,5 лет. Клинические проявления микоза стоп характеризовались очагами эритематозно-сквамозного характера, шелушением, гиперемией, трещинами и располагались на коже межпальцевых складок, подошвенной поверхности стоп. У части больных отмечалась мацерация. Субъективно больных беспокоил зуд различной интенсивности, сухость, чувство стянутости кожи.

Наблюдаемые пациенты методом слепой выборки были разделены на 2 группы по 30 человек. Все больные получали традиционную системную терапию:

- Десенсibilизирующие средства (тиосульфат Na 30%- 10,0 в/в капельно №14 дней)
- Гипосенсibilизирующие средства (кальция глюконат 10 % -5,0 в\м 1 р\с № 14 дней)



- Антигистаминные препараты (супрастин внутрь 0,025г 1р сутки в течении 10 дней).
- Наружное лечение: (тербинафин крем, местно 2 р/сут.; 2-5 % салициловая мазь)

Пациенты 1 группы получали системную терапию и наружную специфическую терапию (тербинафин крем, местно 2 р/сут). В качестве официального эолента добавлена мазь декспантенол 2 р/сутки.

Пациентам 2 группы к системной и наружной специфической терапии добавлено средство лечебной косметики серии Айсиды - бальзам для проблемной кожи лица и тела. Эффективность лечения оценивали клинически (клиническое выздоровление – полное разрешение кожного патологического процесса, исчезновение зуда; улучшение - уменьшение субъективных и объективных проявлений; ухудшение- усиление клинических проявлений) и при помощи микроскопического метода исследования. Контрольные микологические исследования проводили 1 раз в 7-10 дней после начала лечения.

### Результаты и обсуждение

У больных 1 группы выраженный терапевтический эффект наблюдался у 69% через 10 дней от начала лечения в виде клинического улучшения: отторглись гиперкератотические наслоения, уменьшилась инфильтрация и гиперемия, трещины эпителизировались. Через

5 недель лечения клинические проявления полностью разрешились, микроскопически грибы не обнаруживались. Во 2 группе эффективность составила 82%. В сроки от 5 до 7 дней очаги полностью очистились от гиперкератотических наслоений и скопления чешуек, яркость эритемы уменьшилась, инфильтрация значительно регрессировала, трещины эпителизировались. При этом у пациентов 2 группы, наряду с более выраженной положительной динамикой, отмечалось значительное уменьшение ощущения стянутости, сухости кожи и ощущения дискомфорта, прекращение шелушения начиная с первой недели лечения. Клинические проявления полностью разрешились к 14 дню терапии, микроскопически грибы не обнаруживались у всех пациентов на 21 день лечения.

### Выводы

Использование бальзама «Айсиды» для проблемной кожи лица и тела при микозах стоп в комплексной терапии со специфическими противогрибковыми средствами позволило добиться высокой эффективности, хорошей переносимости и возможности нивелировать побочные эффекты, что позволяет нам рекомендовать данную тактику как в качестве комплексной терапии микозов стоп в геронтологической практике, так и в качестве монотерапии с целью профилактики последующих обострений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева Т.Н. Гуморальный иммунный ответ при кандидозе: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. - Ст-Петербург,1993. – С.31.
2. Drake D.L., Scher R.K. International Symposium on Onychomycosis, 2-d: Proceedings. – 1995. – С.3-6.
3. Rodrigues-Soto M.E. et al. Clinico-mycological study of onychomycosis in elderly patients.//RevInst Med Trop (Sao-Paolo) – 1993;35:3 – P.213-217.
4. Madison KC. Barrier function of the skin:«la raison detre» ofepidermis//J. Investigative Dermatol. – 2003 Aug. Vol. 121,№2. – P.231-41.
5. Nardo A.D., Wertz P.,Giannetti A.,SeidenariS.Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis// ActaDermato-Veerologica. – 1998. Vol. 78. – P. 27-30.
6. Wuthrich B. Definition and diagnosis of intrinsic versus extrinsic atopic dermatitis//In: BieberTaL, DYM. Atopic dermatitis. Marcel Dekker – Inc. 2002. – P.1-20.
7. Рукавишникова В.М Платонова М.П., Яцуха М.В. Некоторые вопросы эпидемиологии микозов стоп.// Вестник дерматологии и венерологии– 1991. – № 3 – С.18-23
8. Степанова Ж.В.. Рукавишникова В.М. Особенности терапии микотических поражений у больных сахарным диабетом.// Пособие для врачей. – М 1998
9. GuptaA.K. etal. Prevalenceandepidemiologyoftoenailonychomycosisindiabeticsubjects: amulticentersurvey. //BrJDerm– 1998; 139:4 – P.665-671.
10. Антоньев А.А., Цыганок С.С. Состояние магистрального кровотока и гемостаза у больных микозом стопы облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.// Вестник дерматологии и венерологии – 1992. – № 7 – С.16-21.
11. Скурихина М.Е., Будумян Т.М., Ермолаева В.Л. Клинико-эпидемиологические особенности, принципы терапии больных микозом стоп на фоне хронической венозной недостаточности нижних конечностей: Материалы конференции. – М 1999– С.175-176.

ПОСТУПИЛА 05.09.2013



И.А. Денисенко, К.К. Шелехов

## ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ РОБОТИЗИРОВАННОЙ ОБРАТНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СВЯЗИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛЕЧЕБНЫХ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*Южный окружной медицинский центр  
Федерального медико-биологического агентства России, клиническая больница №1  
Россия, 344023, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, 34. E-mail: kb\_1@umedcentr.ru*

Цель: оценка эффективности КОБС-тренинга у больных в постинсультном периоде с легкими, умеренными двигательными нарушениями и дискоординаторными расстройствами.

Материалы и методы: в исследования включены пациенты в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта с легкими или умеренными парезами и дискоординаторными расстройствами (средний возраст  $62,4 \pm 0,7$  года); 25 больных в основной группе и 26 - в контрольной. Программа восстановительного лечения включала медикаментозную терапию, массаж и лечебную физкультуру. Больные основной группы, в отличие от контрольной, получали также 20-минутные тренировки на аппарате роботизированной механотерапии с биологической обратной связью - платформе КОБС.

Результаты: после проведенного восстановительного лечения у пациентов основной группы в раннем и позднем восстановительном периодах улучшились показатели по шкалам Бартел, NIHSS, Tinetti ( $p < 0,01$ ).

Вывод: роботизированная тренировка на платформе КОБС позволяет эффективно проводить курсы восстановительного лечения у больных после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу.

*Ключевые слова:* роботизированная механотерапия, биологическая обратная связь, восстановительное лечение после инсульта.

I.A. Denisenko, K.K. Shelekhov

## USE OF SYSTEM OF THE ROBOTIZED RETURN BIOLOGICAL COMMUNICATION WHEN CARRYING OUT MEDICAL AND RECOVERY PROGRAMS AT PATIENTS AFTER THE HAD ISCHEMIC STROKE

*Clinical Hospital № 1 Federal State Institution of health  
«Southern Regional Medical Center FMBA of Russia»  
34, Peshkov St., Rostov-on-Don, 344023, Russia. E-mail: kb\_1@umedcentr.ru*

Purpose: Assessment of the effectiveness of the COBS, training in patients after stroke with mild, moderate motor impairment and diskoordinatornyc disorders.

Materials and Methods: The studies included patients in recovery and residual periods of ischemic stroke with mild or moderate paresis and diskoordinatornyc disorders (mean age  $62, 4 \pm 0,7$  years) 25 patients in the intervention group and 26- in control. The measurement of performance indicators (pressure on the foot platform, the index of coordination and symmetry index) was carried out 2 times - up to a training cycle and beyond. Figures recorded in the individual protocol and allow to objectively evaluate the effectiveness of training.

Results: After a restorative treatment for patients of the main group in the early and late recovery periods compared with the control was significantly ( $p < 0.05$ ) better on the scales of the dynamics of Barthel, NIHSS, Tinetti ( $P < 0.01$ ).

Summary: In this case the best results were observed in patients with the main group in the early recovery period. The data obtained for the main group are comparable with the results of measurements on the platform of the COBS. It is concluded that robotic training on the platform of the COBS allows you to effectively.

*Keywords:* robot mechanic, biofeedback, rehabilitation treatment after stroke.



## Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из ведущих медико-социальных проблем. В России ежегодно регистрируется более 400 000 инсультов [1]. Последствия мозгового инсульта являются на сегодняшний день одной из основных причин инвалидизации населения и длительной временной утраты трудоспособности, что в большинстве случаев связано с двигательными нарушениями [2]. Гемипарез в остром периоде инсульта выявляется у 80-90% больных, в 40-50% случаев отмечаются сенсорные расстройства. Остаточные явления различной степени обнаруживают приблизительно у 2/3 больных, что делает проблему инсульта не только актуальной медицинской, но и социальной. В связи с этим одной из приоритетных задач практического здравоохранения является восстановление утраченного здоровья населения [3]. По мнению экспертов ВОЗ, реальной является задача восстановления бытовой «независимости» не менее чем 75 % больных, выживших после развития инсульта.

Важность проблемы проведения адекватных мер по восстановлению утраченных функций у этой категории больных обуславливается тем, что восстановление двигательных функций после инсульта происходит в основном в первые 3-6 месяцев от начала инсульта [4]. В эти сроки наиболее эффективно проведение двигательной реабилитации. Двигательные нарушения часто сопровождаются асимметрией вертикальной позы, вызванной смещением центра давления тела в сторону здоровой ноги, что приводит к неустойчивости больных, повышает опасность падения, снижает качество походки и скорость перемещения [5]. Методами восстановления пострадавших функций является медикаментозная терапия, кинезотерапия, механотерапия, электростимуляция нервно-мышечного аппарата паретичных конечностей, применение миорелаксантов, массаж, иглорефлексотерапия [6,7,8]. Важным этапом в развитии физической реабилитации явилось внедрение и использование в клинической практике аппаратов роботизированной механотерапии с биологической обратной связью, которые отличаются широкими возможностями моделирования тренировок в режиме постоянного анализа двигательных и координаторных функций [9].

Система КОБС - одна из представителей этой группы аппаратов - обеспечивает возможности для обучения и нейромышечной тренировки при восстановлении пациентов. Система КОБС проводит качественный и количественный анализ следующих параметров: симметричность движения, способность к нагрузке, координации, реакции, антиципации, когнитивных функций и сохранения равновесия. Биологическая обратная связь и система для тренировки координации баланса и силы позволяет эффективно и доказательно проводить курсы восстановительного лечения для больных с двигательными нарушениями и дискоординаторными расстройствами на фоне цереброваскулярной недостаточности после перенесенных ОНМК по ишемическому типу.

Применение в Клинической больнице №1 Южного окружного медицинского центра Федерального медико-биологического агентства России системы КОБС позволило значительно повысить эффективность восстановительных программ для больных после ОНМК и снизить трудозатраты врачей и инструкторов.

Цель исследования - оценка эффективности КОБС-тренинга у больных в постинсультном периоде с легкими, умеренными двигательными нарушениями и дискоординаторными расстройствами.

## Материалы и методы

Проведены исследования 51 больного в раннем и позднем восстановительных периодах ОНМК. В клинико-неврологической картине доминировали легкие или умеренные двигательные нарушения, вестибуло-атактический и астено-невротический синдромы. Критерии исключения: дисциркуляторная энцефалопатия 3 стадии, выраженные двигательные и дискоординаторные расстройства, аневризмы сосудов головного мозга, объемные образования головного мозга, тяжелая сопутствующая соматическая патология и психические расстройства.

КОБС-тренировки проводились 5 раз в неделю, ежедневно в отделении физиотерапии Клинической больницы №1. Курс составил 10-15 тренировок. На начальном этапе степень нагрузки была минимальной. При адекватной адаптации и переносимости тренировочный цикл изменялся по скорости и сложности программы. Время тренировки составляло 20-25 минут. Измерение оценочных показателей (давление ног на платформу, индекс координации и индекс симметрии) проводилось 2 раза - до тренировочного цикла и после него. Во время измерений продолжительностью 1 минута больной становился на платформу прямо, не держась за поручни, не меняя центр тяжести с одной ноги на другую. Исключались внешние раздражители, которые могли бы отвлечь внимание больного. Во избежание влияния на результат исследования, экран монитора был недоступен для зрительного анализа исследуемого.

Всем больным проводились общеклинические, гемореологические, биохимические исследования, РЭГ, ЭЭГ, триплексное сканирование магистральных артерий шеи и головы, спондилограмма шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, КТ или МРТ головного мозга, при необходимости МРА сосудов головного мозга. До и после курса лечения проводили оценку динамики субъективных жалоб больного, индекса активности повседневной жизни по шкале Бартела, оценку неврологического статуса по NIHSS шкале, выраженность статико-локомоторных нарушений по шкале M.E. Tinetti.

Для оценки и сравнения результатов исследования были выделены 2 группы больных:

- основная (1-я группа) в количестве 25 человек - больные, которые на фоне медикаментозной терапии и физиотерапевтического лечения проходили роботизированную механотерапию на платформе КОБС;

- контрольная (2-я группа) в количестве 26 человек - больные, которые получали медикаментозный и физиотерапевтический курс лечения без применения роботизированной механотерапии.

В зависимости от стадии постинсультного периода в основной и контрольной группе выделены подгруппы раннего, позднего восстановительного периодов. Средний возраст в основной группе составлял  $62,3 \pm 0,6$  года, в контрольной -  $62,7 \pm 0,8$  года. Основная и контрольная группа по возрасту, гендерному признаку, стадии восстановления после ОНМК по ишемическому типу и клиническим проявлениям заболевания сопоставимы (табл.1).



Таблица 1

**Распределение больных по полу, возрасту, стадии заболевания в основной группе и контрольной группе**

Характеристика пациентов	Категории обследуемых			
	1 группа		2 группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Всего, в т.ч.	25	100	26	100
Мужчины	12	48,6	12	48,7
Женщины	13	51,4	14	51,3
Средний возраст больных	62,2±0,6		62,7±0,8	
Ранний восстановительный период	12	48	11	42,3
Поздний восстановительный период	13	52	15	57,3

**Результаты и обсуждение**

Обследование 25 пациентов основной группы и 26 контрольной группы выявило наличие неврологического дефицита в виде легкого или умеренного гемипареза, вестибуло-атактического и псевдо-бульбарного синдромов, дизартрии и дисфагии. Пациенты обеих групп предъявляли жалобы на двигательные нарушения, дискоординаторные расстройства, нарушение функции ходьбы, головные боли, головокружения, шум в голове, в ушах, нарушение памяти и внимания. Это отражалось на повседневной активности, социальной и бытовой адаптации больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

Согласно исследованиям, индекс активности повседневной жизни Бартел у больных основной группы в раннем восстановительном периоде составил  $82,92 \pm 3,9$ , у больных в позднем восстановительном периоде -  $82,00 \pm 2,8$ . После курса проведенного лечения у больных всех групп наметилась тенденция к восстановлению бытовой независимости и социальной адаптации ( $92,92 \pm 3,1$  и  $88,54 \pm 2,2$  соответственно). Отчетливо это прослеживается у пациентов основной группы в раннем восстановительном периоде. Результаты исследования показывают достоверное улучшение качества жизни больных этой группы по сравнению с контрольной.

Объективизация неврологического статуса проводилась по шкале NIHSS. В ходе исследования установлено достоверное снижение степени выраженности неврологического дефицита в основной группе раннего восстановительного периода.

При оценке выраженности статико-локомоторных нарушений по шкале M. Tinetti у больных основной и контрольной групп в раннем и позднем восстановительном периоде определялось статистически достоверное улучшение результатов.

При оценке выраженности статико-локомоторных нарушений по субшкале «общая устойчивость» у больных основной группы раннего восстановительного периода отмечалось статистически достоверное улучшение показателя статико-локомоторной функции на 25%, тогда как в контрольной группе при достоверном увеличении показателя улучшение составляет 11,4%. В позднем восстановительном периоде у больных основной группы достоверное улучшение составляет 13,2%, в контрольной группе - 7,6%.

По оценке выраженности статико-локомоторных нарушений субшкалы «походка» у больных основной группы раннего восстановительного периода отмечалось статистически достоверное улучшение показателя статико-локомоторной функции на 15,9%, тогда как в контрольной группе при достоверном увеличении показателя улучшение составляет 12,9%. В позднем восстановительном периоде у больных основной группы достоверное улучшение составляет 14,6%, а в контрольной группе - 8,2%.

По общей оценке показатель статико-локомоторной функции у больных основной группы в раннем восстановительном периоде выявляет статистически достоверное улучшение - 20,8%, тогда как в контрольной группе - 12,8%. В позднем восстановительном периоде у больных основной группы достоверное улучшение составляет 13,0%, а в контрольной группе - 8,1%.

Таким образом, динамика показателей по шкале M. Tinetti отражает эффективность применения роботизированной механотерапии - платформы КОБС для коррекции статико-локомоторных функций и двигательных нарушений в раннем и позднем восстановительных периодах. Но в раннем восстановительном периоде эффективность восстановления наиболее отчетливая.

Полученные данные сопоставимы с результатами измерений на платформе КОБС. Для объективных измерений статико-локомоторных нарушений у больных основной группы сравнивался индекс координации для левой и правой ноги и индекс симметрии до и после КОБС - тренировки (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика основных измерений платформы КОБС (индекс координации для правой и левой ноги и индекс симметрии) у больных основной группы**

	Ранний восстановительный период ОНМК		Поздний восстановительный период ОНМК	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Левая нога	0,91±0,01	0,95±0,02*	0,91±0,02	0,94±0,01*
Правая нога	0,90±0,02	0,95±0,01*	0,92±0,01	0,95±0,02*
Индекс симметрии	0,89±0,02	0,94±0,01*	0,87±0,04	0,90±0,03

\*- критерий достоверности  $p < 0,05$



Таблица 2 свидетельствует о статистически достоверном улучшении индекса координации и симметрии у больных основной группы в раннем восстановительном периоде.

### Выводы

1. Роботизированная тренировка координации баланса и силы позволяет эффективно и доказательно проводить курсы восстановительного лечения у больных с двигательными нарушениями и дискоординаторными

расстройствами после перенесенных ОНМК по ишемическому типу на фоне ЦВБ.

2. Исследованиями установлена наиболее высокая эффективность тренинга на платформе роботизированной механотерапии с биологической обратной связью (платформа КОБС) у больных в раннем восстановительном периоде.

3. При роботизированной тренировке целесообразно определять эффективность восстановительного лечения по показателям индекса координации, симметрии и давления паретичной ноги при роботизированной тренировке на платформе КОБС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Т.1. - М.: Медицина, 2001. - 744 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Инсульт. Приложение к журналу неврология и психиатрия. - 2003. - №8. - С.4-9.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др. Неврология для врачей общей практики. Второе издание. - М., 2002. - 458 с.
4. Белова А.Н. Нейрореабилитация. Руководство для врачей. - М 2003.
5. Биллер Х. Практическая неврология: Т.1.- Диагностика/ пер. с англ.- М.: Медицинская литература, 2008. - 512 с.
6. Парфенов В.А. // Consilium medicum. - 2000. -Т. 14, № 9. - С. 689-693.
7. You S.H., Jang S.H., Kim Y.-H. et al. // Stroke. - 2005. -Vol. 36 (6). -P.1166-1171.
8. Doman G. What to do about your brain injured child. Juridiskais birojs. - VINDEX,SIA, 2007. - 330 p.
9. Hesse S., Schmidt H., Werner C. Machines to support motor rehabilitation after stroke: 10 years of experience in Berlin. J Rehabil Res Dev 2006; 43:5:671-678.

ПОСТУПИЛА 11.03.2014

УДК 616.12-008.331.1 + 616.831-005.1

**В.В. Ефремов<sup>1</sup>, И.Л. Солонец<sup>2</sup>, Н.А. Криштопина<sup>2</sup>**

## **ИЗМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ДЕТЕРМИНАНТ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ**

*<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет,  
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии.  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.*

*<sup>2</sup>Областная клиническая больница № 2.  
Россия, 344029, г. Ростов-на-Дону, ул. 1 Конной армии, 33. E-mail: isolonec@bk.ru*

Цель: сравнительная оценка параметров качества жизни больных с артериальной гипертензией (АГ), осложнившейся развитием мозгового инсульта, и их динамика на фоне гипотензивной терапии.

Материалы и методы: обследованы 49 пациентов, разделенных на две группы. Основную группу составили 24 пациента (8 женщин и 16 мужчин) с АГ, осложнившейся церебральным инсультом. В контрольную группу вошли 25 пациентов (13 женщин и 12 мужчин) с АГ длительностью 10,8±1,6 лет. Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36. Уровень тревоги и депрессии оценивались по шкалам Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина и Бека. Типы отношения к болезни диагностировались с использованием методики ТОБОЛ.

Результаты: исследование эмоционального статуса до лечения показало повышение уровня тревожности, наличие депрессии, снижение качества жизни по всем параметрам опросника SF-36.



Заключение: на фоне проводимой гипотензивной терапии с достижением целевых цифр артериального давления у пациентов обеих групп регистрировалось улучшение качества жизни, психо-эмоционального состояния, устанавливались высокоадаптивные формы отношения к болезни.

Ключевые слова: качество жизни, артериальная гипертензия, мозговой инсульт, целевой уровень АД, психо-эмоциональное состояние.

V.V. Efremov<sup>1</sup>, I.L. Solonets<sup>2</sup>, N.A. Krishtopina<sup>2</sup>

## CHANGE MAIN DETERMINANTS OF QUALITY OF LIFE HYPERTENSION, COMPLICATING CEREBRAL STROKE

*Rostov State Medical University,*

*Department of Nervous Diseases and Neurosurgery.*

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

*Regional hospital №2.*

*33, 1st Konnaya army st., Rostov-on-Don, 344029, Russia. E-mail: isolonec@bk.ru*

Purpose: comparative evaluation of parameters of quality of life of patients with hypertension complicated by the development of stroke and their dynamics hypotensive therapy.

Materials and methods: 49 patients divided into two groups. Study group comprised 24 patients (8 women and 16 men) suffering from hypertension complicated by cerebral stroke. The comparison group included 25 patients (13 women and 12 men) with hypertension duration of  $10,8 \pm 1,6$  years. To assess the quality of life used SF-36 questionnaire. Levels of anxiety and depression were assessed by scales Spielberg - Hanin and Beck. Types of attitude towards the disease diagnosed using methods TOBOL.

Results: the study of emotional status before treatment showed an increase of the level of anxiety, the presence of depression, reduced quality of life in all respects the SF-36.

Summary: On a background of antihypertensive therapy with the achievement of target BP levels in both groups were recorded improved quality of life, psycho-emotional state, established highly adaptive form of relationship to the disease.

Keywords: quality of life, arterial hypertension, cerebral stroke, target blood pressure, psycho-emotional state.

### Введение

Современные проблемы, ассоциированные с артериальной гипертензией (АГ), обусловлены ее высокой распространенностью, тяжестью различных (в первую очередь церебро- и кардиоваскулярных) осложнений, недостаточной осведомленностью населения о наличии повышенного артериального давления (АД) (особенно среди мужчин), неадекватным лечением и отсутствием эффективного контроля. В сравнительном исследовании лиц с АГ, проживающих в 35 странах мира, было установлено, что контроль АД у мужчин составляет всего 10,2–10,6%, у женщин несколько выше – 16,2–17,3%. При этом достоверной разницы в степени контроля АД у пациентов в зависимости от уровня экономического развития стран не выявлено [1]. В то же время в Швейцарии, Канаде, Чехии, по данным эпидемиологических наблюдений, в течение последних 10–23 лет увеличилось количество людей с АГ, получающих антигипертензивную терапию, вырос удельный вес пациентов, достигших целевых значений АД [2].

АГ является не только самым распространенным заболеванием в популяции, но и одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): мозгового инсульта (МИ) – в 80% случаев, ИБС – в 40%

случаев. У пациентов с АГ выявлено повышение общей смертности и смертности от ССЗ в 2-5 раз [3]. Согласно анализу Lawes C.M. et al. [3], в популяции людей старше 30 лет систолическое АД  $\geq 115$  мм рт. ст. ассоциировано с 7,6 млн случаев преждевременной смерти во всем мире (что составляет 13,5% от общего количества умерших) и 92 млн (6% от общего количества) утраченных лет здоровой жизни, или индекса DALY.

Проблема сосудистых заболеваний головного мозга по-прежнему является одной из наиболее актуальных в современном мире, в первую очередь по причине высокой смертности и инвалидизации населения. В развитых странах частота МИ примерно одинаковая – от 350 до 480 случаев в год на 100 000 населения. Исключением являются лишь Россия – частота МИ высокая (630 случаев в год), и Франция, где частота МИ низкая (230 в год). Кроме того, наша страна занимает 2 место по смертности от МИ, которая в 3-8 раз выше, чем в США, Франции и Швейцарии. Более того, в отличие от Японии, США, Австралии и многих стран Западной Европы в России смертность от инсульта не только не снижается, но и растет [4]. Церебральный инсульт занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности, вызывая стойкие нарушения жизнедеятельности человека, прежде всего его двигательной активности. Полная профессиональная ре-



абилитация отмечается лишь у 10% больных [5]. По данным Регистра инсульта НЦН РАМН, к концу острого периода полностью зависимы в повседневной жизни 25,5%, частично зависимы – 57,5%, независимы – 17% больных; к концу первого года в основном независимы от окружающих в повседневной активности 83,3%, частично зависимы – 11,8%, полностью зависимы – 4,9% выживших больных. 55% пациентов, перенесших церебральную катастрофу, не удовлетворены качеством жизни [6, 7].

В основу новой парадигмы понимания болезни и определения эффективности ее лечения было положено понятие «качество жизни» (КЖ). КЖ – это интегральная характеристика физического, психического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [8]. Таким образом, количественная оценка КЖ в процессе лечения является прогностически значимой в оценке эффективности проводимых мероприятий и основополагающей в составлении индивидуального дифференцированного подхода к терапии.

Цель исследования – сравнительная оценка параметров КЖ больных с АГ, осложнившейся развитием МИ и их динамика на фоне гипотензивной терапии.

### Материалы и методы

Обследованы 49 пациентов обоего пола в возрасте от 32 до 73 лет. Основную группу составили 24 больных (8 женщин и 16 мужчин), средний возраст которых  $55,08 \pm 2,4$  лет, с АГ, осложнившейся церебральным инсультом, давностью на момент включения  $2,62 \pm 0,18$  мес. Нарушение мозгового кровообращения было верифицировано данными спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии у 10 (42%) пациентов, в бассейне правой средней мозговой артерии у 10 (42%) пациентов, в вертебро-базиллярном бассейне – у 4 (16%) пациентов. У всех пациентов имелся легкий гемипарез или нормальная мышечная сила ( $\sim 4 - 5$  баллов). В контрольную группу вошли 25 пациентов (13 женщин и 12 мужчин), средний возраст  $53,2 \pm 3,7$  лет, с АГ длительностью  $10,8 \pm 1,6$  лет.

По гендерным, возрастным и социальным признакам (образование, профессия, социальный статус), исходным показателям АД достоверных различий между группами не было.

Среднее систолическое АД (САД) у всех пациентов находилось на уровне  $158,6 \pm 4,3$  мм.рт.ст. У 17% пациентов регистрировалась АГ 1 степени; у 35% – АГ 2 степени и у 48% – АГ 3 степени. Кризовое течение АГ отмечалось у 37% пациентов основной группы (из них 12% мужчин и 25% женщин) и у 42% больных контрольной группы (14% мужчин и 28% женщин). Целевыми значениями считался уровень САД  $< 140$  мм. рт. ст. В основной группе монотерапию получали 13% пациентов, комбинированную терапию двумя препаратами – 30%, комбинированную терапию тремя препаратами – 42%, терапию с использованием четырех и более гипотензивных средств – 15%. В контрольной группе монотерапию получали 16% пациентов, комбинированную терапию двумя препаратами – 34%, комбинированную терапию тремя препаратами 35%, терапию с использованием четырех и более гипотензивных средств – 15%. Все пациенты получали базисную терапию, включающую гипотензивные, антиагрегантные

препараты, физиотерапевтическое лечение, лечебную физкультуру.

Критериями исключения из исследования являлись выраженные когнитивные и психические нарушения, тяжелая декомпенсированная соматическая патология (сердечнососудистая, дыхательная, печеночно-почечная недостаточности); выраженные двигательные нарушения, грубая ортопедическая патология.

Всем пациентам, включенным в программу, проводился неврологический осмотр с использованием 6-балльной шкалы оценки мышечной силы [9], КТ и /или МРТ-исследование головного мозга; ультразвуковая доплерография (УЗДГ) магистральных сосудов. Обследования проводили дважды: при включении в исследование и на 14-й день от начала лечения.

Для исследования КЖ использовался опросник SF-36, содержащий 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал: общее состояние здоровья, физическое функционирование, влияние физического состояния на ролевое функционирование, влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, социальное функционирование, интенсивность боли, жизнеспособность, самооценка психического здоровья [8, 10]. По каждой шкале показатели могут колебаться от 0 до 100 баллов, при этом чем большее значение показателя, тем выше оценка качества жизни по данной конкретной шкале.

Нейропсихологическое обследование проводилось с использованием шкалы реактивной (ситуативной) и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина [9]; шкалы депрессии Бека [9].

Также проводилась методика оценки типов отношения к болезни (ТОБОЛ), позволяющая диагностировать паттерн отношений к самой болезни, к ее лечению, врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе, одиночеству и будущему, а также к своим витальным функциям (самочувствие, настроение, сон, аппетит) [11].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 6.0. Достоверность различий показателей определялась с помощью дисперсионного анализа (полученные выборки имеют нормальное распределение), при этом различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При анализе полученных данных отмечено снижение всех параметров КЖ (показатели общего здоровья пациентов I и II групп  $48,86 \pm 1,98$  и  $60,15 \pm 2,45$ ,  $p < 0,05$  соответственно) преимущественно за счет физического компонента здоровья в основной группе ( $32,15 \pm 0,62$ ) и психологического компонента в контрольной группе ( $32,06 \pm 1,17$ ,  $p < 0,05$ ). Особенно низкие значения у больных основной группы регистрировали по шкалам физического ( $34,78 \pm 2,7$ ), ролевого физического ( $25,03 \pm 3,8$ ) и эмоционального функционирования ( $22,2 \pm 1,9$ ,  $p < 0,05$ ), значительно ограничивающие повседневную деятельность. У пациентов, страдающих АГ 1 степени, низкие показатели регистрировали по шкалам жизнеспособности и социального функционирования ( $44,16 \pm 2,4$  и  $34,13 \pm 5,21$ ,  $p < 0,05$  соответственно). Больные АГ 2 и 3 степени отличались более низким ролевым эмоциональным функционированием ( $27,98 \pm 3,7$ ), психическим здоровьем ( $50,83 \pm 2,94$ ) и жизненной активностью ( $34,75 \pm 2,8$ ,  $p < 0,05$ ).



В процессе лечения у всех больных достоверно улучшились показатели общего состояния здоровья, жизненной активности, ролевого и социального функционирования ( $p < 0,05$ ), причем наиболее чувствительными

оказались критерии, связанные с психологической сферой как у больных основной группы, так и в контрольной группе (рис.1).

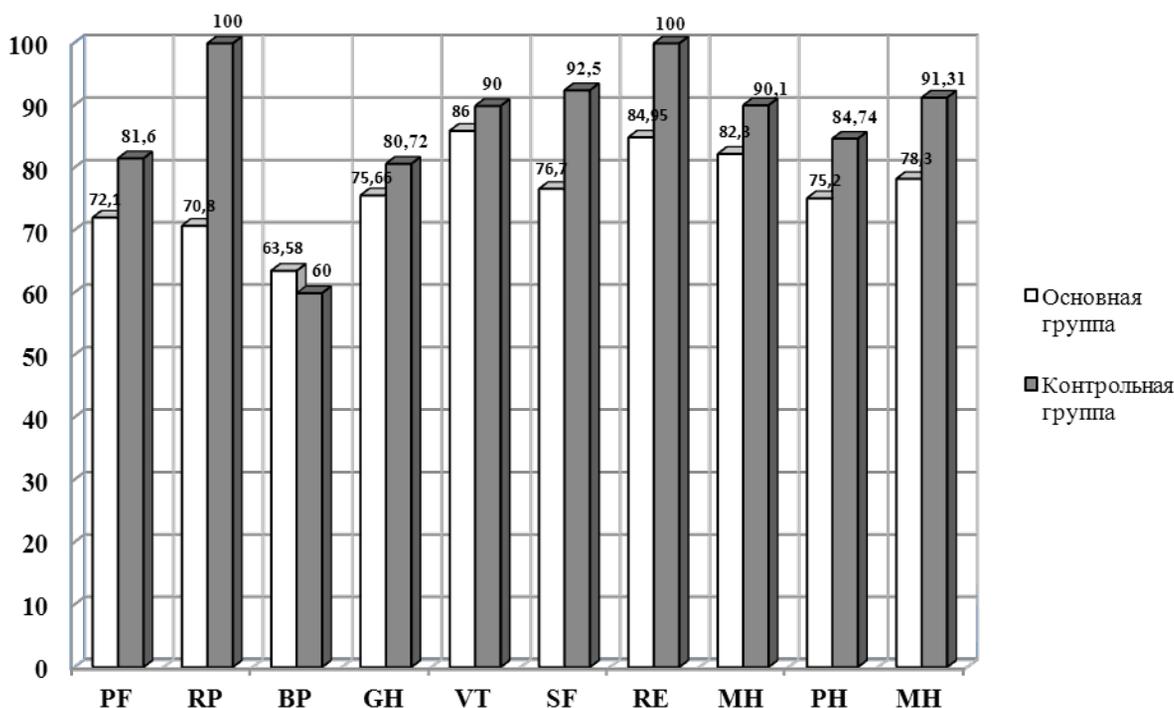


Рис. 1. Результаты исследования качества жизни пациентов с АГ, осложнившейся развитием мозгового инсульта на фоне гипотензивной терапии.

Примечание: PF- физическое функционирование; RP- ролевое физическое функционирование; BP - боль; GH - общее здоровье; VT- жизнеспособность; SF - социальное функционирование; RE- ролевое эмоциональное функционирование; MH- психическое здоровье; PH- физический компонент здоровья (PF, RP, BP; GH); MH – психологический компонент здоровья (VT; SF; RE; MH).

У пациентов обеих групп до лечения наблюдались расстройства в эмоционально-волевой сфере, проявляющиеся высокой тревожностью и депрессией. Причем исходный уровень данных расстройств в обеих группах был сопоставим. По опроснику Спилбергера – Ханина в большинстве случаев регистрировалась высокая ситуативная (у 60 % больных) и личностная (54% случаев) тревожность. Большинство пациентов основной группы имели высокий уровень ситуативной ( $45,3 \pm 1,08$ ) и личностной ( $46,04 \pm 1,22$ ) тревожности; в контрольной группе соответственно  $44,41 \pm 1,19$  и  $42,83 \pm 1,21$ ,  $p < 0,05$ . Средний уровень депрессии в основной группе составил  $16,47 \pm 4,43$ , а в контрольной –  $11,25 \pm 4,02$ ,  $p < 0,05$ , что соответствует умеренной и легкой депрессии соответственно.

После окончания курсового лечения у пациентов основной группы отмечалось значительное улучшение психо-эмоционального состояния, проявляющееся улучшением общего фона настроения, положительными эмоциями и снижением уровня тревожности и депрессии, что коррелирует с возросшими показателями физического и психологического компонентов здоровья по шкале SF-36. У пациентов основной группы средние

значения ситуативной и личностной тревожности снизились до  $32,4 \pm 1,72$  и  $38,4 \pm 1,56$  баллов соответственно. В контрольной группе эти показатели составили  $28,4 \pm 1,24$  и  $34,7 \pm 1,61$  баллов соответственно. Ни у одного больного на фоне проводимой индивидуально ориентированной гипотензивной терапии с достижением целевого уровня АД депрессии выявлено не было.

Исследуя картину болезни по методике ТООБЛ до лечения в основной группе в преобладающем большинстве были выявлены тревожный (25%), неврастенический (24%) и эргопатический (22%) типы реагирования на болезнь. В контрольной группе – тревожный (21%), неврастенический (22%), эргопатический (18%), ипохондрический (26%) типы соответственно.

После лечения в контрольной группе у 53% больных устанавливался гармоничный тип отношения к болезни и в 36% случаев - эргопатический тип. В основной группе преобладающими вариантами реагирования пациентов на болезнь и лечение явились: эргопатический (27%), тревожный (15%) и анозогнозический (16%) типы, гармоничный тип был диагностирован у 38% больных (рис. 2,3).

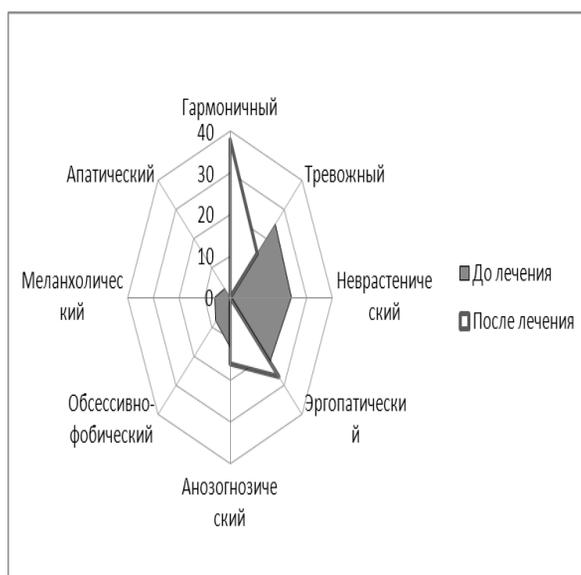


Рис. 2. Распределение больных основной группы до и после лечения по типу отношения к болезни и процессу лечения - % от общего числа обследованных (n=24)

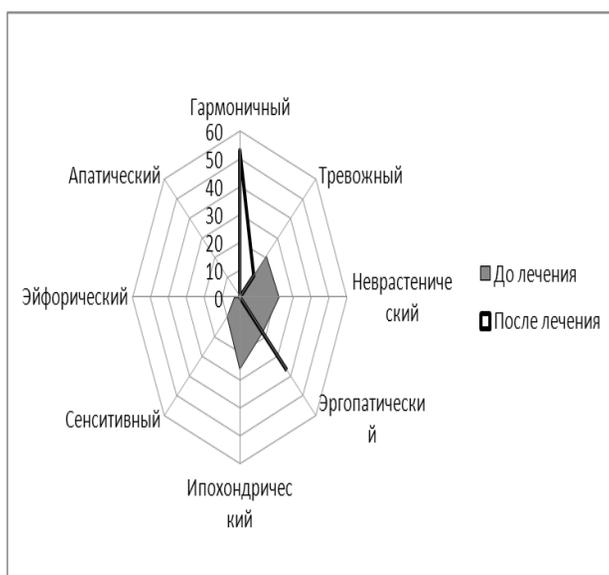


Рис. 3. Распределение больных контрольной группы до и после лечения по методике ТООБЛ - % от общего числа обследованных (n=25)

Таким образом, у пациентов контрольной группы на фоне проводимой терапии гипотензивными средствами с достижением целевых цифр АД отмечено преобладание высокоадаптивных форм психологического реагирования на саму болезнь и лечебный процесс, проявляющихся активным стремлением больного преодолеть болезнь и вернуться на прежний уровень социальной активности, что, в свою очередь, является залогом успешного лечения. В основной группе, помимо преобладающих высокоадаптивных форм (гармоничный (38%), эргопатический (27%) и анозогнозический типы (16%)) реагирования диагностированы и низкоадаптивные формы, представленные преимущественно тревожным типом (15%).

### Заключение

На фоне проводимой адекватной индивидуально-ориентированной гипотензивной терапии с целью достижения целевого уровня АД в комплексе с рациональной психотерапией у всех пациентов отмечалось улучшение качества жизни и клинко-психологического статуса.

Для предупреждения снижения качества жизни и утраты трудоспособности пациентов, страдающих АГ, необходимо учитывать и особенности психического состояния. В настоящее время не вызывает сомнений первичная роль психогенных факторов (хронический или острый стресс) в развитии АГ. Стресс приводит к функциональ-



ным нарушениям в деятельности систем мозга, контролирующей регуляцию АД, нарушая баланс между прессорными и депрессорными факторами. В ряде исследований обнаружено, что в патогенезе ГБ важную роль играют эффективные расстройства, чаще всего тревога и депрессия. Последние являются независимыми факторами риска, обуславливающими как развитие АД, так и дальнейший прогноз [4].

Таким образом, основополагающим в составлении индивидуального дифференцированного подхода является использование оптимальной системы лечебно-реабилитационной помощи на стационарном этапе с учетом влияния на КЖ нарушений в психоэмоциональной сфере, что будет способствовать более эффективному восстановлению нарушенных функций, социальной адаптации больных и достижению оптимального для конкретного пациента КЖ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pereira M., Lunet N., Azevedo A., Barros H. et al. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries // *Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 27, № 5. – P. 963–975.
2. Павлова О.С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией // *Медицинские новости*. – 2012. – №1. – С. 62-68.
3. Lawes S.M., Vander Hoorn S., Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001 // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 371, № 9623. – P. 1513-1518.
4. Эльгаров А.А. Артериальная гипертензия – эпидемиология и профилактика: Учебное пособие / Эльгаров А.А., Шогенов А.Г., Эльгарова Л.В., Арамисова Р.М.– Нальчик: Каб.-Балк. ун-т, 2007. – 100 с.
5. Гусев Е.И., Сковрцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации // *Неврол. вестн. Журн. им. В. М. Бехтерева*. – 2007. – № 1. – С. 128–133.
6. Иванова Г.Е., Стаховская Л.В. Перспективы развития помощи сосудистым больным в Российской Федерации // *Сб. материалов науч. практ. конф. «Междисциплинарная помощь больным инсультом. Проблемно-ориентированный подход»*. – СПб., 2010. – С. 125- 131.
7. Снижение заболеваемости, смертности, инвалидизации от инсультов в Российской Федерации. Сборник методических рекомендаций, программ, алгоритмов / Под редакцией В.И. Сковрцовой. – М.: Литтера, 2008. — 194с.
8. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 314 с.
9. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. – Руководство для врачей. – М.: Медкнига, 2004. – 456 с.
10. Ассоциация терапевтов Иркутской области [Электронный ресурс] // Оценка качества жизни: опросник SF-36. – URL: <http://atio-irk.ru/oprosnik-sf-36.html> (дата обращения: 20.01.2013).
11. Вассерман Л.И. Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей / Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова, А.Я. Вукс. – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005. – 32 с.

ПОСТУПИЛА 17.06.2014



Р.Д. Закрутный<sup>1</sup>, С.Ю. Штрыголь<sup>1</sup>, С.И. Мерзликин<sup>1</sup>, А.В. Мельник<sup>2</sup>,  
А.А. Ходаковский<sup>2</sup>

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДИАКАМФА ГИДРОХЛОРИДА И БЕМИТИЛА У КРЫС С МОДЕЛЮ ХРОНИЧЕСКОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА ПРИ НОРМОГЛИКЕМИИ И АЛЛОКСАНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет,  
кафедры фармакологии и токсикологической химии

Украина, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: shtrygol@mail.ru

<sup>2</sup>Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,

кафедры биохимии и фармакологии,

Украина, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

Цель. Установить влияние диакамфа гидрохлорида и бемитила на углеводный, энергетический обмен и прооксидантно-антиоксидантный баланс у нормо- и гипергликемических крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Материалы и методы. Экспериментальная терапия диакамфа гидрохлоридом (25 мг/кг внутривентриально) и бемитилом (50 мг/кг внутривентриально) нормогликемических крыс и животных с аллоксановым сахарным диабетом на фоне двухнедельной иммобилизации.

Результаты. При хроническом иммобилизационном стрессе, особенно на фоне аллоксан-индуцированного диабета уменьшается запас гликогена во внутренних органах, развивается лактоацидоз, снижается пул АТФ, антиоксидантная защита и активируется оксидативный стресс. Бемитил и диакамфа гидрохлорид корректируют эти нарушения, причем последний особенно эффективен при сахарном диабете.

Выводы. В условиях иммобилизационного стресса при нормогликемии диакамфа гидрохлорид и бемитил сопоставимо нормализуют углеводный, энергетический обмен и прооксидантно-антиоксидантный баланс. На фоне сахарного диабета более выраженную коррекцию обменных процессов обеспечивает диакамфа гидрохлорид.

Ключевые слова: диакамфа гидрохлорид, бемитил, хронический иммобилизационный стресс, сахарный диабет, метаболизм.

R.D. Zakrutnyy<sup>1</sup>, S.Yu. Shtrygol<sup>1</sup>, S.I. Merzlikin<sup>1</sup>, A.V. Mel'nik<sup>2</sup>,  
A.A. Khodakovskiy<sup>2</sup>

## METABOLIC EFFECTS OF DIACAMPH HYDROCHLORIDE AND BEMITHYLUM IN RATS WITH CHRONIC IMMOBILIZATION STRESS MODEL UNDER THE CONDITIONS OF NORMOGLYCAEMIA AND ALLOXAN-INDUCED DIABETES MELLITUS

<sup>1</sup>National University of Pharmacy,

Departments of Pharmacology and Toxicological Chemistry,  
53 Pushkinskaya Street, Kharkov, 61002, Ukraine.

<sup>2</sup>Vinnitsa National Medical University named after N.I. Pirogov,

Departments of Pharmacology and Biochemistry,  
56 Pirogova Street, Vinnitsa, 21018, Ukraine

Purpose. To evaluate the influence of diacamph hydrochloride and bemithylum on carbohydrate and energy metabolism, as well as pro-antioxidant balance in normoglycaemic rats and on the model of diabetes mellitus.



**Materials and methods.** Diacamph hydrochloride (25 mg/kg i.p.) and bemithylum (50 mg/kg i.p.) experimental therapy in normoglycaemic rats and ones with diabetes mellitus model under the conditions of immobilization during two weeks.

**Results.** In chronic immobilization stress, especially against the background of alloxan-induced diabetes mellitus there were pathological changes as follows: significant decrease of glycogen level in internal organs, appearance of lactate-acidosis, depletion of ATP pool, oxidative stress activation against the background of antioxidant protection exhaustion. Both diacamph hydrochloride and bemithylum eliminated these impairments, diacamph hydrochloride was more effective in diabetes mellitus at that.

**Summary.** In chronic immobilization stress in normoglycaemic animals the diacamph hydrochloride and bemithylum exert comparable normalizing effect on carbohydrate and energy metabolism, as well as pro-antioxidant balance. Under the conditions of diabetes mellitus diacamph hydrochloride provides more marked effect than bemithylum.

**Key words:** diacamph hydrochloride, bemithylum, chronic immobilization stress, diabetes mellitus, metabolism.

## Введение

**Н**еблагоприятное влияние стрессирующих факторов на человека постоянно усиливается. У больных сахарным диабетом (СД) астенизация и снижение устойчивости к стрессу требует применения не только сахароснижающих, но и адаптогенных, акто- и стресспротекторных препаратов [1]. Ассортимент последних ограничен преимущественно производными имидазола (бемитил, этомерзол) и адамантана (бромантан). При СД особенно важно, чтобы препараты такой направленности действия благоприятно влияли на углеводный и энергетический обмен, прооксидантно-антиоксидантный баланс. Это обусловлено тем, что дисбаланс аэробного и анаэробного пути окисления глюкозы, нарушение энергетического обмена, усиление процессов свободнорадикального окисления являются общими механизмами повреждения головного мозга и внутренних органов при СД и стресс-реакции.

В Национальном фармацевтическом университете разработан разрешенный к применению противодиабетический препарат диакамф. Он не влияет на нормогликемию, стимулирует регенерацию панкреатических  $\beta$ -клеток, уменьшает инсулинорезистентность, проявляет антиоксидантные свойства [2]. Получена удобная для разработки инъекционной формы малотоксичная водорастворимая соль – диакамфа гидрохлорид (ДГ). Он проявляет церебропротекторный эффект при нормогликемии и СД, отличаясь от диакамфа выраженным антигипоксическим действием [3]. ДГ обладает актопротекторными свойствами, особенно при СД [4], но биохимические механизмы этого действия остаются неясными.

Цель работы – оценить влияние ДГ в сравнении с известным акто- и стресспротектором бемитилом на показатели углеводного и энергетического метаболизма, а также на прооксидантно-антиоксидантный баланс в эксперименте на нормо- и гипергликемических животных на фоне хронического иммобилизационного стресса (ХИС).

## Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 49 белых нелинейных крысах самцах массой 160-170 г. СД моделировали после 24-часовой депривации пищи подкожным введением аллоксана моногидрата (Sigma, США) в виде 5% раствора в ацетатном буфере, рН 4,5 [5]. Через 10 дней, когда гликемия превышала 11 ммоль/л, у диабетических крыс

моделировали ХИС, помещая их в тесные пеналы на 16 ч. ежедневно в течение 15 суток [6]. Нормогликемических животных подвергали такому же воздействию. В течение всего периода ХИС части животных ежедневно вводили внутривенно ДГ в дозе 25 мг/кг, обеспечивающей наиболее выраженный актопротекторный эффект, другой части – бемитил (50 мг/кг) [4].

По завершении ХИС крыс подвергали эвтаназии под пропофоловым наркозом. Выделяли четырехглавую мышцу бедра, печень, сердце и головной мозг, помещали их в охлажденный изотонический 1,15% раствор КСl, измельчали ножницами и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера при 3000 об/мин в среде, содержащей 0,25 М сахарозы и 0,01 М Трис (рН 7,4) в соотношении 1:10 (масса/объем). Все процедуры проводили при температуре 4-6°C. Гомогенаты центрифугировали в течение 30 мин. при 600 g, отбирали аликвоты постъядерного супернатанта и хранили до анализа при -20°C.

Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом, содержание гликогена в тканях – после его полного гидролиза по приросту глюкозы [7], общего белка – микробиуретовым методом с реактивом Бенедикта, малонового диальдегида (МДА) – с тиобарбитуровой кислотой [8], карбонильных групп белков (КГБ) – с 2,4-динитрофенилгидразином [9]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию окисления кверцетина [10], NADPH-оксидазы (КФ 1.6.3.1) – по поглощению NADPH при 340 нм [11], содержание лактата (метод Хохорста) и пирувата (метод Цока-Лампрехта) – спектрофотометрически, адениловых нуклеотидов – хроматографически [7]. Энергетический заряд (ЭЗ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЗ} = (2\text{АТФ} + \text{АДФ}) : 2(\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ}) [7].$$

В работе использовали наборы реактивов производства ООО НПП «Филисит-Диагностика» (Украина). Результаты обрабатывали статистически с помощью программы Statistica 6.0 с использованием критерия t Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

У крыс с аллоксановым СД гликемия составила  $12,3 \pm 0,09$  ммоль/л, вдвое превышая показатель здоровых животных. ХИС в течение 15 дней приводил к увеличению содержания глюкозы в крови по сравнению с интактным контролем на 44% у нормогликемических



крыс и на 128% у диабетических (табл.1), что достоверно выше, чем у животных с СД, не подвергавшихся стрессу ( $p < 0,001$ ). Под влиянием ХИС уменьшался запас гликогена в основных депо (табл. 1). В скелетных мышцах и печени животных, подвергавшихся только влиянию ХИС, он достоверно снизился соответственно на 28% и 42%, при сочетанном воздействии гипергликемии и стресса – на 42% и 50%.

ДГ в отличие от бемитила одинаково эффективно снижал гликемию в условиях ХИС на 21% у нормо- и на 40% у гипергликемических животных. У крыс с ХИС оба препарата нормализовали содержание гликогена в тканях. По выраженности влияния на содержание гликогена в мышцах и печени в условиях ХИС на фоне аллоксан-индуцированного диабета ДГ превосходил бемитил. Оба препарата значительно повышали этот показатель в сравнении с таковым у животных группы ХИС+СД, не получавших лечения (табл. 1).

ХИС сопровождался активацией анаэробного пути метаболизма глюкозы – гликолиза (табл. 2), о чем свидетельствуют неполная утилизация пировиноградной кислоты,

накопление лактата с достоверным повышением соотношения лактат/пируват. В печени крыс, подвергавшихся ХИС, уровень лактата достоверно увеличивался на 188%, пирувата – на 29%, соотношение лактат/пируват возрастало на 123% по сравнению с показателями интактных животных. ХИС характеризовался гипоэнергетическим состоянием головного мозга и миокарда (табл. 2). Так содержание АТФ в головном мозге и сердце крыс снизилось на 25% и 22%, ЭЗ – на 13% и 11%, уровень АДФ повысился на 43% и 41%, а АМФ – на 32% и 29% соответственно относительно интактного контроля. Аналогичные, но более выраженные нарушения углеводного обмена с истощением энергетических ресурсов наблюдали и у животных с ХИС на фоне СД (табл. 1 и 2).

ДГ и бемитил при изолированном ХИС оказывали одинаковый антиацидотический эффект. В условиях сочетания ХИС и СД эффективнее был ДГ, снижавший содержание лактата, пирувата и соотношение лактат/пируват по сравнению с показателями нелеченных животных на 70%, 24% и 61% соответственно против 63%, 16% и 56% на фоне бемитила.

Таблица 1

**Влияние диакамфа гидрохлорида (ДГ) и бемитила на гликемию и содержание гликогена, продуктов метаболизма глюкозы в органах крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса (ХИС) и его сочетания с сахарным диабетом (СД), n=7**

№ п/п	Экспериментальная группа	Глюкоза крови, ммоль/л	Гликоген, мг/г влажной ткани		Лактат, мкмоль/г влажной ткани	Пируват, мкмоль/г влажной ткани	Лактат / пируват
			Печень	Скелетные мышцы			
1	Интактный контроль	6,26±0,14	75,0±3,45	33,7 ±1,98	1,49±0,04	0,197±0,010	7,69±0,45
2	ХИС	9,03±0,06*	43,8±1,07*	24,2 ±1,41*	4,30±0,13*	0,254±0,012*	17,1±0,93*
3	ХИС+ДГ	7,11±0,29*	67,6±2,03#	30,9 ±1,22#	2,10±0,09*#	0,209±0,007#	10,1±0,65*#
4	ХИС+бемитил	10,1±0,20 * # °	66,2±3,16#	29,8 ±1,25#	2,20±0,11*#	0,204±0,007#	10,9±0,77*#
5	ХИС+СД	14,3±0,18* #	37,2±1,41*#	19,4 ±0,48 * #	6,46±0,16*#	0,295±0,008*#	21,9±0,73*#
6	ХИС+СД+ДГ	8,60±0,12*§ °	62,8±2,25*§°	28,4 ±1,51*§ °	1,91±0,09*§°	0,223±0,005*§°	8,56±0,38§
7	ХИС+СД+бемитил	11,6±0,13*§	55,6±2,11*§	24,8 ±0,74*§	2,37±0,13*§	0,247±0,007*§	9,64±0,65*§

Примечания:

- \* –  $p < 0,05$  относительно группы № 1;
- # –  $p < 0,05$  между группами № 2 и № 3, № 2 и № 4, № 2 и № 5;
- § –  $p < 0,05$  между группами № 5 и № 6, № 5 и № 7;
- ° –  $p < 0,05$  между группами № 6 и № 7.

ДГ и бемитил уменьшали энергодефицит, но их эффективность различалась в зависимости от особенностей модельной патологии (табл. 2). При ХИС оба препарата достоверно увеличивали содержание АТФ (соответственно на 28% и 30%) и ЭЗ (на 13% и 14%), снижали уровень АДФ (28% и 29%) и АМФ (на 23% и 24%) в головном мозге. Аналогично изменялись показатели обмена адениловых

нуклеотидов в миокарде. Однако при сочетании ХИС и СД более выраженное влияние на энергетический обмен оказывал ДГ. Об этом свидетельствует достоверное увеличение содержания АТФ, ЭЗ, снижение уровня АДФ и АМФ в органах в сравнении с таковыми на фоне применения бемитила (табл. 2).



**Влияние диакама гидрохлорида (ДГ) и бемитила на содержание адениловых нуклеотидов и энергетический заряд в органах крыс при хроническом иммобилизационном стрессе (ХИС) и его сочетании с сахарным диабетом (СД), n=7**

№ п/п	Экспериментальные группы	АТФ	АДФ	АМФ	Энергетический заряд
		мкмоль/г влажной ткани			
Головной мозг					
1	Интактный контроль	2,86±0,14	0,874±0,043	0,581±0,019	0,763±0,008
2	ХИС	2,13±0,08*	1,25±0,04*	0,765±0,049*	0,665±0,005*
3	ХИС + ДГ	2,73±0,12#	0,904±0,046#	0,590±0,023#	0,752±0,010#
4	ХИС + бемитил	2,76±0,11#	0,895±0,061#	0,583±0,023#	0,757±0,008#
5	ХИС + СД	1,58±0,05*#	1,77±0,07*#	1,01±0,04*#	0,565±0,009*#
6	ХИС + СД + ДГ	2,50±0,08*§ °	0,96±0,046§°	0,65±0,014*§°	0,73±0,004*§°
7	ХИС + СД + бемитил	2,22±0,09*§	1,13±0,04*§	0,75±0,040*§	0,68±0,01*§
Миокард					
1	Интактный контроль	3,32±0,11	0,92±0,040	0,51±0,021	0,80±0,008
2	ХИС	2,58±0,17*	1,30±0,10*	0,65±0,042*	0,71±0,010*
3	ХИС + ДГ	3,20±0,13#	0,94±0,041#	0,53±0,032#	0,79±0,006#
4	ХИС + бемитил	3,25±0,15#	0,93±0,044#	0,52±0,027#	0,79±0,007#
5	ХИС + СД	1,87±0,07*#	1,85±0,14*#	0,88±0,061*#	0,616±0,010*#
6	ХИС + СД + ДГ	3,00±0,10*§ °	1,05±0,05*§°	0,58±0,023*§°	0,762±0,010*§°
7	ХИС + СД + бемитил	2,61±0,15*§	1,24±0,07*§	0,640±0,019*§	0,718±0,009*§

## Примечания:

- \* – p<0,05 относительно группы № 1;
- # – p < 0,05 между группами № 2 и № 3, № 2 и № 4, № 2 и № 5;
- § – p < 0,05 между группами № 5 и № 6, № 5 и № 7.
- ° – p<0,05 между группами № 6 и № 7.

Неблагоприятные изменения энергетического обмена сопровождались усилением свободнорадикальных процессов на фоне сниженной антиоксидантной защиты. В условиях ХИС без эндокринопатии содержание МДА и КГБ в головном мозге возрастало соответственно на 79% и 50%, в миокарде – на 78% и 52%, в печени – на 98% и 59% (табл. 3). ХИС сопровождался достоверным увеличением активности прооксидантного фермента НАДФН-оксидазы на 16% и снижением активности антиоксидантного фермента СОД на 21%. Аллоксан-индуцированный СД значительно усугублял прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс, вызванный иммобилизацией. В частности, в группе животных с ХИС и СД статистически значимо возросла активность продуцента супероксидных анион-радикалов НАДФН-оксидазы на 38% и снизилась на 48% активность СОД. При ХИС на фоне СД нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса были выражены сильнее.

ДГ и бемитил предупреждали развитие окислительного стресса в головном мозге, миокарде и печени, но их эффективность различалась в зависимости от вида патологии. При изолированном ХИС антиоксидантный эффект исследуемых препаратов был почти одинаковым, что подтверждается отсутствием достоверных различий липопероксидации и окислительной деструкции белков между группами леченных животных и контролем

(табл. 3). Оба препарата в условиях изолированного ХИС в равной степени предупреждали нарушения активности про- (НАДФН-оксидаза) и антиоксидантного (СОД) ферментов, которая не отличалась от показателей интактного контроля. В условиях ХИС у животных с СД антиоксидантный эффект ДГ превосходил таковой бемитила.

### Заключение

В условиях модели ХИС возникает ряд метаболических нарушений в скелетных мышцах, сердце, печени и головном мозге крыс. Угнетаются процессы окислительного фосфорилирования и его сопряжение с тканевым дыханием, формируется гипоэнергетическое состояние (снижается уровень АТФ и накапливается АДФ в мозге и миокарде), уменьшается запас гликогена в печени и скелетных мышцах, преобладает анаэробный путь метаболизма глюкозы с развитием лактатацидоза. Одновременно нарушается баланс про- и антиоксидантных ферментов – возрастает активность прооксидантного фермента НАДФН-оксидазы и уменьшается активность антиоксидантного фермента СОД, активируются процессы свободнорадикального окисления липидов и белков в печени, мозге и миокарде. СД резко усиливает метаболические нарушения, вызванные ХИС.

Таблица 3

Влияние диакамафа гидрохлорида (ДГ) и бемитила на показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс при хроническом иммобилизационном стрессе (ХИС) и его сочетании с сахарным диабетом (СД), n=7

№ п/п	Экспериментальные группы	Маломышья диаальдегида, мкмоль/г влажной ткани		Карбонильные группы белков, мкмоль/мг белка		НАДФН-оксидаза, нмоль/мин на 1 мг белка	Супероксид-дисмутаза, у.е./мг белка
		Головной мозг	Миокард	Головной мозг	Миокард		
1	Интактный контроль	12,4±0,41	10,8±0,29	10,6±0,42	2,35±0,14	1,31±0,05	8,34±0,19
2	ХИС	21,0±0,63*	19,1±0,76*	20,9±1,23*	3,57±0,23*	1,51±0,06*	6,61±0,70*
3	ХИС+ДГ	13,1±0,54#	11,6±0,46#	11,7±0,93#	2,45±0,16#	1,34±0,04#	7,55±0,46#
4	ХИС+бемитил	13,7±0,86#	11,9±0,36#	12,3±0,91#	2,48±0,19#	1,33±0,03#	7,44±0,56#
5	ХИС+СД	30,5±0,94*#	26,9±0,96*#	30,1±1,92*#	4,36±1,16*#	1,81±0,12*#	4,31±0,71*#
6	ХИС+СД+ДГ	14,8±1,02*§°	14,3±0,38*§°	14,2±0,64*§°	2,79±0,15*§°	1,34±0,06§	7,16±0,40*§
7	ХИС+СД+бемитил	18,2±0,80*§	15,6±0,41*§	16,6±0,71*§	3,19±0,09*§	1,52±0,05*§°	6,36±0,52*§°

Примечания:

- \* –  $p < 0,05$  относительно группы №1;
- # –  $p < 0,05$  между группами №2 и №3, №2 и №4, №2 и №5;
- § –  $p < 0,05$  между группами №5 и №6, №5 и №7;
- ° –  $p < 0,05$  между группами №6 и №7.



ДГ и бемитил способствуют активации окислительно-фосфорилирования, усилению его сопряжения с тканевым дыханием в головном мозге и миокарде, угнетению гликолиза и росту запасов гликогена в скелетных мышцах и печени, активации аэробного пути обмена глюкозы и уменьшению лактатацидоза в гепатоцитах, восстановлению баланса в системе про- и антиоксидантов, угнетению процессов перекисидации липидов и белков в головном мозге, миокарде и печени крыс. Эти метаболические эффекты ДГ и бемитила сопоставимы в условиях изолированного ХИС, тогда как при его сочетании с аллоксановым СД более выраженное влияние на обменные процессы оказывает ДГ.

Полученные результаты свидетельствуют об энерготропных и антиоксидантных свойствах ДГ, экспериментально обосновывая целесообразность его применения как стресс- и церебропротектора при нормогликемии и особенно при СД. Благоприятное влияние ДГ на формирование энергодифицита и развитие оксидативно-

го стресса в тканях головного мозга крыс с модельной гипокинезией позволяет предположить наличие у него нейропротекторных свойств в условиях данной патологии. Это предположение подтверждается данными о защитном действии ДГ на ишемизированный головной мозг крыс при билатеральной каротидной окклюзии как в условиях СД, так и при нормогликемии [3]. Нейропротекторные свойства ДГ при острой церебральной ишемии тоже обусловлены нормализацией углеводного и энергетического обмена, сохранением пула антиоксидантных ферментов в структурах головного мозга. Процесс липопероксидации является триггерным фактором инициации нейроапоптоза. С учетом того, что при модельном инсульте ДГ демонстрирует выраженный антинейроапоптотический и цитопротекторный эффект [3], в дальнейших исследованиях целесообразно оценить эти свойства как один из возможных механизмов церебропротекторного действия при гипокинезии, в том числе при СД.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. TODAY Study Group. Binge eating, mood, and quality of life in youth with type 2 diabetes: baseline data from the today study / D. Wilfley, R. Berkowitz, A. Goebel-Fabbri [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – P.858-860.
2. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу : монографія / В.П. Черних, Л.М. Малоштан, Л.М. Вороніна [та ін.]. – Харків: «БУРУН і К», 2010. – 208 с.
3. Шведський В.В. Вплив діакамфу гідрохлориду на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю церебральної ішемії на тлі цукрового діабету / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // *Клін. фармація*. – 2011. – Т.15, №3. – С.57-61.
4. Закрутний Р.Д. Актопротекторні властивості оригінального антигіперглікемічного засобу на моделі цукрового діабету / Р.Д. Закрутний, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Мат. 4-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю 29-30 вересня 2011 р.* – Тернопіль: ТДМУ „Укрмедкнига”. – 2011. – С.205-206.
5. Dave K.R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K.R. Dave, S.S. Katyare // *J. of Endocrinology*. – 2002. – Vol.175, №1 – P.241-250.
6. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Л.Т. Киричек. – Харьков: ИПП «Контраст». – 2008. – 304 с.
7. Прохорова М.И. Современные методы биохимических исследований / М.И. Прохорова. – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 3-е изд. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 896 с.
9. Заичко Н.В. Окислительная модификация белка сыворотки крови как маркер активности ревматоидного артрита и ее изменения под влиянием фармакотерапии амизоном, индометацином, нимесулидом / Н.В. Заичко // *Вестник Винницкого государственного медицинского университета*. – 2003. – №7 (2/2). – С.664-666.
10. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кварцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // *Вопр. мед. химии*. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
11. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats / T. Fukui, N. Ishizaka, S. Rajagopalan [et al.] // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 80, № 1. – P.45-51.

ПОСТУПИЛА 04.12.2013



**С.В. Капранов**

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРАВМАТИЗМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТАХ С РАЗЛИЧНОЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИЕЙ**

*Алчевский городской филиал Государственного учреждения  
«Луганский областной лабораторный центр Госсанэпидслужбы Украины»  
94207, Украина, Луганская обл., г. Алчевск, ул. Чапаева, 158. E-mail: alch\_ses\_ok@mail.ru*

Цель: изучение распространенности травматизма детского населения в населенных пунктах Луганской области с различной экологической обстановкой.

Материалы методы. Оценка распространенности травматизма у детей 0-14 лет и подростков 15-17 лет за многолетний период выполнена на основании анализа статистических данных ежегодных справочников, подготовленных Луганским областным координационным центром охраны здоровья и координационным центром Луганской областной детской клинической больницы.

Результаты и выводы. В промышленных городах по сравнению с сельскими населенными пунктами области отмечается достоверно более высокий уровень распространенности травм, отравлений и некоторых других последствий действия внешних причин среди детей и подростков, что является результатом сочетанного воздействия на их организм техногенной и социальной сред жизнедеятельности. Причинами 90% травм у детского населения являются бытовые условия и факторы улицы. Разработаны профилактические рекомендации.

*Ключевые слова:* экологическая обстановка, травматизм, дети и подростки.

**S.V. Kapranov**

## **PREVALENCE OF TRAUMATISM FOR CHILDREN AND TEENAGERS IN SETTLEMENTS WITH DIFFERENT ECOLOGICAL SITUATION**

*<sup>1</sup>Alchevsk Municipal Branch of State Institution «Lugansk Regional Laboratory Center of State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine»  
158 Chapaeva st., Alchevsk, Lugansk region, 94207, Ukraine. E-mail: alch\_ses\_ok@mail.ru*

Purpose: Prevalence of traumatism of child's population is studied in the settlements of the Lugansk region with a different ecological situation.

Materials and methods. Assessing the prevalence of traumatism in children 0-14 years and teenagers aged 15-17 years for long period is performed based on statistical data analysis yearbooks prepared of Lugansk Regional Focal Point for Health and the Focal Point of the Lugansk Regional Children's Hospital.

Results and summary. In industrial cities as compared to the rural settlements of area more high level of prevalence of traumas is marked for certain, poisonings and some other consequences of action of external reasons among children and teenagers, that is the result of the combined affecting their organism of technogenic and social environments of vital functions. By reasons child's population have 90% traumas domestic terms and factors of street. Prevention recommendations are developed.

*Key words:* ecological situation, traumatism, children and teenagers.



## Введение

Состояние здоровья детского населения является важной государственной и общественной задачей. Здоровье детей и подростков формируется под влиянием многих условий, которые условно можно разделить на внутренние и внешние. К внешним (экзогенным) факторам среды жизнедеятельности относят: природные экологические, техногенные экологические и социально-экономические. В характеристику здоровья традиционно включают: ряд демографических показателей, заболеваемость, физическое развитие, инвалидизация [1].

В результате многолетних исследований специалистами установлено влияние факторов техногенной экологической среды в формировании патологии, особенно наиболее опасных – злокачественных новообразований и болезней системы кровообращения у населения, проживающего в регионах с неблагоприятными экологическими условиями [2-4].

Доказано значение загрязнителей окружающей среды, в первую очередь атмосферного воздуха, в формировании у детей различных видов экзозависимых заболеваний, к которым отнесены заболевания: крови и кроветворных органов (железодефицитная анемия), эндокринной системы (зоб, гипотиреоз), системы кровообращения (функциональная кардиопатия), органов дыхания (ОРВИ, аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма, астматический бронхит), а также врожденные аномалии и другие [5-9].

Однако на современном этапе распространенность травматизма детского населения, постоянно проживающего в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой, недостаточно изучена. В то же время оценка и прогнозирование показателей травматизма у детей и подростков в зависимости от состояния среды жизнедеятельности приобретает особую актуальность особенно в Донбассе, где высокая техногенная нагрузка на организм является значительным фактором риска ухудшения состояния здоровья. Травмы являются одной из основных причин летального исхода в возрасте до 17 лет, то есть до достижения периода совершеннолетия. Кроме того, сведения о травматизме детского населения могут быть использованы как одни из значимых показателей здоровья в процессе разработки и внедрения в Украине государственного социально-гигиенического мониторинга [10].

Цель работы - изучение распространенности травматизма у детей и подростков в населенных пунктах с различной экологической обстановкой с последующей разработкой мероприятий по защите здоровья детского населения.

## Материалы и методы

Оценка уровней техногенной нагрузки на окружающую среду и население в городах и районах Луганской области выполнена на основании анализа и обобщения ежегодных статистических сведений, полученных в Главном управлении статистики (ГУС) в Луганской области, и годовых отчетов о состоянии окружающей природной среды в Луганской области Государственно-го управления охраны окружающей природной среды

области. В работе использованы сведения о выбросах вредных веществ в атмосферный воздух от источников загрязнения атмосферы, в том числе стационарных и передвижных – транспортных (тыс. тонн/год), количестве выбросов в атмосферу (тыс. тонн/год) в среднем на 1 км<sup>2</sup>.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), травмы, отравления и некоторые другие последствия действия внешних причин отнесены к XIX классу болезней.

Для анализа распространенности травматизма у детей 0-14 лет и подростков 15-17 лет за многолетний период были использованы данные ежегодных справочников «Показатели здоровья населения и деятельности медицинских учреждений Луганской области» и «Показатели здоровья детского населения и деятельности медицинских учреждений Луганской области», подготовленные Луганским областным координационным центром охраны здоровья и координационным центром Луганской областной детской клинической больницы. По каждой административной единице (городу, району) Луганской области, по всем городам и районам, а также в целом по области рассчитана средняя ( $M \pm m$ ) распространенности травм, отравлений и некоторых других последствий действия внешних причин. Выполнен сравнительный анализ структуры (в %) различных видов травм у детей и подростков в городах (отдельно в г. Алчевске), районах и в целом по Луганской области. Сравнение полученных данных осуществлено общепринятыми методами. Также выполнен расчет относительного риска (RR) травматизма в промышленных городах по сравнению с сельскими населенными пунктами.

Изучена закономерность изменения показателей травматизма детей 0-14 лет за период 1998-2011 гг. и подростков 15-17 лет за период 2004-2011 гг. в четырех группах населенных пунктов: г. Алчевске, промышленных городах, сельских населенных пунктах и в целом по Луганской области. Составлено уравнение линейной регрессии, характеризующее изменение по годам показателей с оценкой достоверности тенденции их увеличения или снижения.

## Результаты и обсуждение

За многолетний период (2000-2011 гг.) в Луганской области среднегодовой объем выбросов вредных веществ в атмосферу от всех источников – 585,40 тыс. тонн, в том числе от стационарных – 486,39 тыс. тонн (83,09%) и передвижных – 99,01 тыс. тонн (16,91%). За указанный период среднегодовые удельные выбросы загрязнителей на 1 км<sup>2</sup> составили всего – 21,925±0,440 тонн/км<sup>2</sup>, в том числе от стационарных источников – 18,217±0,448 тонн/км<sup>2</sup>, а от передвижных – 3,708±0,166 тонн/км<sup>2</sup>. Удельные выбросы в области распределены крайне неравномерно. Так объемы выбросов на 1 км<sup>2</sup> достоверно выше в промышленных городах 374,395±14,430 тонн, чем в сельских районах – 3,352±0,089 тонн (кратность различия в 111,7 раза), в том числе от стационарных источников – 320,680±12,940 тонн по сравнению с 2,302±0,083 тонн (различие в 139,3 раза) и от передвижных средств – 53,714±2,613 тонн по сравнению с 1,050±0,040 тонн (различие в 52,1 раза),  $p < 0,001$ .



Самые значительные выбросы на 1 км<sup>2</sup> в Алчевске всего – 2058,530±59,880 тонн, в том числе от предприятий – 1975,780±59,890 тонн (95,98%) и передвижных средств – 82,750±3,150 тонн (4,02%).

По данным оценки распространенности травматизма (на 1000) детей 0-14 лет за период 1998-2011 гг., установлено, что в промышленных городах с высокой

техногенной нагрузкой, по сравнению с сельскими населенными пунктами с менее значительной нагрузкой, достоверно выше среди детей уровень общего травматизма – в 1,7 раза, в том числе: уличного – в 5,36 раза, дорожно-транспортного – в 1,48 раза, школьного – в 2,78 раза, спортивного – в 4,39 раза (p < 0,001) и бытового – в 1,11 раза (p < 0,02). Данные в табл. 1.

Таблица 1

**Распространенность травматизма у детей Луганской области в возрасте 0-14 лет (на 1000 детского населения) за период 1998-2011 гг.**

Виды травм	Распространенность травматизма,		P	Различия %	RR*
	промышленные города	сельские районы			
Все виды травм	53,96±0,94	31,79±0,72	< 0,001	69,74	1,70
Уличный	19,09±0,57	3,56±0,41	< 0,001	436,24	5,36
Дорожно-транспортный	0,46±0,01	0,31±0,02	< 0,001	48,39	1,48
Школьный	3,78±0,12	1,36±0,10	< 0,001	177,94	2,78
Спортивный	1,36±0,07	0,31±0,03	< 0,001	338,71	4,39
Бытовой	28,35±0,85	25,52±0,52	< 0,02	11,09	1,11
Прочий	0,92±0,17	0,73±0,03	> 0,05	– **	–**

Примечание: \* – коэффициент относительного риска; \*\* – расчет показателей не выполнен, так как различия распространенности травматизма недостоверны (p > 0,05).

В структуре распространенности травматизма детей в обеих сравниваемых группах населенных пунктов I ранговое место занимает бытовой травматизм (в городах – 52,54%, в районах – 80,28%), II место – уличный (соответственно, 35,38% и 11,20%), III – школьный травматизм (7,01% и 4,28%). При этом в городах IV место принадлежит спортивному травматизму (2,52%), в то время как в сельских населенных пунктах указанному виду травматизма принадлежит – V место (0,97%).

В результате изучения распространенности травматизма (на 1000) подростков 15-17 лет за период 2004-2011 гг. установлено, что в промышленных городах по сравнению с сельскими населенными пунктами Луганской области достоверно выше среди подростков уровень общего травматизма – в 1,37 раза, в том числе: уличного – в 3,06 раза, спортивного – в 1,96 раза и прочего – в 1,98 раза (p < 0,001). Данные в табл. 2.

Таблица 2

**Распространенность травматизма у подростков Луганской области в возрасте 15-17 лет (на 1000 детского населения) за период 2004-2011 гг.**

Виды травм	Распространенность травматизма,		p	Различия %	RR *
	промышленные города	сельские районы			
Все виды травм	64,86±1,28	47,23±2,70	< 0,001	37,33	1,37
Уличный	20,41±0,70	6,66±0,86	< 0,001	206,46	3,06
Дорожно-транспортный	1,03±0,08	1,08±0,18	> 0,05	– **	–**
Спортивный	2,65±0,24	1,35±0,14	< 0,001	96,30	1,96
Бытовой	38,17±0,69	36,83±1,75	> 0,05	– **	–**
Прочий	2,60±0,10	1,31±0,11	< 0,001	98,47	1,98

Примечания: те же, что и в табл. 1.

В структуре распространенности травматизма у подростков в сравниваемых группах населенных пунктов I ранговое место занимает бытовой (58,85% и 77,98%), II место – уличный (31,47% и 14,10%),

III – спортивный (40,08% и 2,86%), IV – прочий (14,01% и 2,77%). На V месте в обеих группах населенных пунктов – дорожно-транспортный травматизм (1,59% и 2,29%).



Таким образом, достоверно более высокий уровень травматизма среди детей и подростков отмечается в промышленных городах по сравнению с сельскими населенными пунктами Луганской области, что по нашему мнению, обусловлено следующими причинами:

1. Высоким уровнем в городах урбанизации, характеризующейся значительной плотностью жилой и промышленной застройки, наличием большого количества различных технических средств и механизмов – потенциальных источников факторов риска возникновения травм.

2. Увеличением темпа жизнедеятельности городского населения по сравнению с сельским, постоянным дефицитом времени и связанными с этим особенностями образа жизни (поздним отходом ко сну, недостаточной продолжительностью сна, высоким нервно-психическим напряжением и т.д.).

3. Торможением в экологически неблагоприятных городах положительных мотивов жизнедеятельности, и в результате – угнетением в сознании детей и подростков потребностей сохранения здоровья и жизни как высшей

ценности, что приводит к снижению осторожности и увеличению беспечности в процессе обращения с факторами риска.

4. Более высокая степень оснащённости городов, чем сельских населенных пунктов, различными спортивными объектами, что облегчает доступ к занятию спортом на специальном оборудовании городских детей и подростков, по сравнению с сельскими, но при этом увеличивает риск возникновения у них спортивного травматизма.

В г. Алчевске и сельских районах Луганской области за период 1998-2011 гг. с использованием уравнения линейной регрессии установлена тенденция достоверного увеличения показателей распространенности травм, отравлений и некоторых других последствий действия внешних причин у детей 0-14 лет. Также за период 2004-2011 гг. выявлена закономерность достоверного увеличения распространенности травм, отравлений и некоторых других последствий действия внешних причин у подростков 15-17 лет в г. Алчевске, промышленных городах, сельских населенных пунктах и в целом по Луганской области (табл. 3).

Таблица 3

**Динамика показателей распространенности травм, отравлений и некоторых других последствий действия внешних причин у детей в возрасте 0-14 лет и подростков 15-17 лет в Луганской области**

Населенные пункты	Уравнение линейной регрессии	R	R <sup>2</sup>	t	Динамика показателя
Дети в возрасте 0-14 лет					
Город Алчевск	$y=3,2471x + 10,487$	0,69	0,48	3,18	увеличение*
Города промышленные	$y=0,2466x + 51,677$	0,31	0,09	1,12	–
Сельские районы	$y=0,5982x + 26,758$	0,67	0,45	3,12	увеличение
Луганская область	$y=0,3480x + 44,205$	0,45	0,2	1,74	–
Подростки в возрасте 15-17 лет					
Город Алчевск	$y=6,3406x + 14,064$	0,77	0,59	3,98	увеличение
Города промышленные	$y=0,9931x + 60,726$	0,65	0,42	2,97	увеличение
Сельские районы	$y=2,1457x + 38,667$	0,74	0,55	3,82	увеличение
Луганская область	$y=1,2206x + 54,926$	0,76	0,57	4,01	увеличение

Примечание: \* – увеличение показателей указано в том случае, если динамика изменений достоверна.

Тенденция к увеличению распространенности травм, отравлений и некоторых других последствий действия внешних причин среди детей и подростков является основанием для разработки и внедрения эффективных мероприятий по профилактике данной патологии.

### Выводы

В промышленных городах по сравнению с сельскими населенными пунктами Луганской области отмечается достоверно более высокий уровень распространенности травм, отравлений и некоторых других последствий действия внешних причин среди детей и подростков, что является результатом сочетанного воздействия на их орга-

низм техногенной и социальной сред жизнедеятельности.

В структуре распространенности травматизма детей и подростков во всех группах населенных пунктов I ранговое место занимает бытовой, II место – уличный травматизм; бытовые условия и факторы улицы являются причинами 90% травм у детского населения.

С целью снижения уровня травматизма среди детского населения необходимо формирование у него положительных мотивов жизнедеятельности, воспитание в семье и учебных заведениях в сознании детей и подростков потребностей сохранения здоровья и жизни, как высшей ценности, что приводит к увеличению осторожности и снижению беспечности в процессе обращения с факторами риска.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Буштуева К.А. Методы и критерии оценки состояния здоровья населения в связи с загрязнением окружающей среды / К.А. Буштуева, И. С. Случанко – М.: Медицина, 1979. – 160 с.
2. Грищенко С.В. Гігієнічні основи профілактики онкологічної захворюваності населення у регіонах з несприятливими екологічними умовами: автореф. дис. на здоб. наук. ступ. докт. мед. наук: спец. 14.02.01 «Гігієна» / С.В. Грищенко. – Донецьк, 2001. – 32 с.
3. Агарков В.И. Болезни системы кровообращения среди населения урбанизированного региона/ В.И. Агарков, С. В. Грищенко, В.П. Коровина – Донецк: Норд-Пресс, 2004. – 167 с.
4. Прохоров Е.В. Динамика формування серцево-судинної патології серед дітей Донецького регіону /Е.В. Прохоров, Л.О. Мальцева, О.М. Мальцева, Т.М. Бухановська // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2006. – №1. – С. 13-16.
5. Hrubá F., Fabianová K., Korrova K., Vandenberg J.J. Childhood respiratory symptoms, hospital admissions, and long-term exposure to airborne particulate matter // Journal of Exposure Analysis Environmental Epidemiology. – 2001. - Vol. 11(1). – P.33-40.
6. Park S.K. Low-Level Lead Exposure, Metabolic Syndrome, and Heart Rate Variability: The VA Normative Aging Study / S.K. Park, J. Schwartz, M. Weisskopf // Environ. Health Perspect. – 2006. – Vol. 114(11). – P. 1718-1724.
7. Трахтенберг И.М. Роль свинца и железа, как техногенных химических загрязнителей, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний /И.М. Трахтенберг, И.П. Лубянова, Е.Л. Апыхтина // Therapia: Український медичний вісник. – 2010. – №7-8(49). – С. 36-39.
8. Екопедіатрія / М.П. Гребняк, С.А. Шудро, О.Б. Єрмаченко та ін.: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації, лікарів інтернів і лікарів слухачів закладів післядипломної освіти. – Дніпропетровськ: Пороги, 2011. – 299 с.
9. Гребняк М.П. Екологія та здоров'я дитячого населення: фактори ризику, епідеміологія / М. П. Гребняк, С.А. Шудро та ін. – Дніпропетровськ: Пороги, 2010. – 95 с.
10. Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку проведення державного соціально-гігієнічного моніторингу» від 22.02.2006 р. №182.

ПОСТУПИЛА 15.12.2013

УДК 617.58-005.4-073-089

И.И. Кательницкий, Е.В. Сасина, М.И. Поляк

## ОСОБЕННОСТИ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ АНГИОПЛАСТИКИ ДЛИННЫМИ И КОРОТКИМИ БАЛЛОННЫМИ КАТЕТЕРАМИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ

*Ростовский государственный медицинский университет,*

*Кафедра хирургических болезней №1*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: evgeniya\_s@inbox.ru*

Цель: проведен ретроспективный анализ особенностей баллонной ангиопластики артерий бедренно-подколенного сегмента и артерий голени в зависимости от применения коротких (до 60 мм) или длинных от (80 до 210 мм) баллонных катетеров у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК).

Материалы и методы: проанализирован непосредственный ангиографический результат лечения 130 пациентов, у которых с целью реваскуляризации была использована баллонная ангиопластика артерий нижних конечностей. Пациенты были разделены на 2 группы: группа I (n=63), в которой использовали короткие баллонные катетеры, и группа II (n=67), в которой использовали длинные баллонные катетеры. Группы были сопоставимы по объему и характеру атеросклеротического поражения.

Результаты: при анализе результатов ангиопластики в группе I технический успех процедуры составил 69%, тогда как в группе II с использованием длинных баллонов - 97%.

Заключение: транслюминальная баллонная ангиопластика артерий голени является операцией выбора при распространенном поражении артерий голени, при этом наиболее эффективным представляется ангиопластика длинными баллонными катетерами.

*Ключевые слова:* баллонная ангиопластика, длинные баллонные катетеры, критическая ишемия.



I.I. Katelnitskiy, E.V. Sasina, M.I. Polyak

## TRANSLUMINAL BALLOON ANGIOPLASTY WITH SHORT AND LONG BALLOON CATHETERS IN GROUP OF PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA

Rostov State Medical University,  
Department of Surgery №1

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: evgeniya\_s@inbox.ru

**Purpose:** To determine the efficacy of balloon angioplasty with long (80-210 mm) and short (less than 60mm) balloons in group of patients with critical limb ischemia.

**Materials and Methods:** Short-term results of balloon angioplasty of 130 patients was analyzed. All patients was divided into two groups: the first group of 63 patients was operated by using short balloon catheters, the second group of 67 patients – by using long balloon catheters. Both groups was comparable on volume and characteristics of atherosclerosis process.

**Results:** A technically successful angioplasty in first group was achieved in 69% of patients, by the side of second group there success was achieved in 97% of patients.

**Summary:** PTA of the crural arteries might be considered the primary choice of treatment in patients with critical limb ischemia, and the most effective technic is using along balloon catheters.

**Key words:** balloon angioplasty, long balloon catheters, critical limb ischemia.

### Введение

**К**ритическая ишемия нижних конечностей вследствие атеросклеротического поражения артерий все еще является серьезной проблемой в России. В связи со старением населения, процент пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями неуклонно растет, 10-20% пациентов старше 70 лет имеют ту или иную степень ишемии нижних конечностей. По данным Wolfe J.H. и Wyatt M.G., которые были получены в результате лечения более 6000 больных критической ишемией, 73% пациентам низкого риска (боли покоя и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) выше 40 мм.рт.ст.) и 95% с высоким риском (боли покоя и ЛПИ ниже 40 мм.рт.ст. или наличие язвы либо гангрены) в течение одного года выполняется высокая ампутация [1].

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что транслуминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) артерий нижних конечностей является операцией выбора для пациентов с критической ишемией. Несмотря на то, что согласно рекомендациям TASK II применение эндоваскулярных методов показано для групп TASK A и TASK B, тогда как для TASK C и TASK D предпочтительнее является наложение аутовенозного шунта [2], в публикациях последних лет можно отметить увеличение частоты успеха баллонной ангиопластики при лечении диффузных многоуровневых поражений и длинных окклюзий, что в значительной степени обусловлено улучшением характеристик расходного инструментария, появлением специальных баллонных катетеров предназначенных для артерий голени [3,4]. Использование методики L.Graziani, целью которой является реализация эффекта ТЛБАП в отсутствие диссекции, также обладает преимуществом в плане улучшения непосредственного ангиографического результата [5].

Цель - анализ эффективности и особенностей проведения баллонной ангиопластики артерий бедренно-подколенного сегмента и артерий голени в зависимости от применения коротких (до 60 мм) или длинных от (80 до 210 мм) баллонных катетеров у пациентов с критической ишемией нижних конечностей с помощью оценки непосредственного ангиографического результата.

### Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 130 пациентов с критической ишемией нижних конечностей, у которых с целью реваскуляризации была проведена баллонная ангиопластика артерий бедренно-подколенного сегмента или/и артерий голени с использованием коротких и длинных баллонных катетеров. Группа пациентов, которым баллонная ангиопластика выполнялась короткими баллонными катетерами (группа I) составила 63 пациента, длинными баллонными катетерами (группа II) – 67 пациентов. Пациенты проходили лечение в отделении сосудистой хирургии клиники РостГМУ и 1602 ВКГ МО РФ с 2010 по 2014 год. Обе группы были сопоставимы по клиническим характеристикам (табл. 1.) а также по объему атеросклеротического поражения. В группе I 43 (68,2%) пациента мужчины в возрасте от 39 до 86 лет, средний возраст составил 64,6±7,2 года. В группе II также 43 (64,1%) пациента мужчины в возрасте от 39 до 86 лет, средний возраст составил 65,4±6,4 года. Поражение артерий нижних конечностей в обеих группах подтверждалось результатами ультразвуковой доплерографии и периферической артериографии и оценивалось с помощью шкалы TASC: для группы I A(0), B(0), C(5-7,9%), D(58-92,1%), для группы II - A(0), B(0), C(11-16,4%), D(56-83,6%). Таким образом, пациенты в обеих группах имели распространенное атеросклеротическое поражение арте-



рий бедренно-подколенного и берцового сегментов, что делало малоэффективным все попытки изолированной медикаментозной терапии, а также сопутствующие за-

болевания, которые значительно ограничивали возможность применения открытых реваскуляризирующих операций.

Таблица 1.

Демографические данные

Характеристика пациентов	Группа I (N=63)		Группа II (N=67)	
	Количество	%	Количество	%
Мужской пол	43	68,2	43	64,1
Ишемическая болезнь сердца	42	66,7	42	62,7
Сердечная недостаточность	28	44,5	29	43,2
Хронический гастрит	35	55,6	30	44,7
Сахарный диабет	30	47,6	35	52,2
Хроническая почечная недостаточность	16	25,4	20	29,8
Артериальная гипертензия	49	77,8	51	76,1
Церебро-васкулярные поражения	10	15,8	13	19,4

Результаты и обсуждение

Для определения эффективности ТЛБАП с использованием баллонных катетеров различной длины оценивался непосредственный ангиографический результат после проведенного интервенционного вмешательства. Сравнивалось количество технически успешных ангиопластик в целом в обеих группах, а также при работе на различных артериальных сегментах: поверхностной бедренной артерии (ПБА), подколенной артерии (ПКА), передней большеберцовой артерии (ПББА), задней большеберцовой артерии (ЗББА), малоберцовой артерии (МБА), - с целью определить наличие или отсутствие различий при выборе тактики транслюминальной баллонной ангиопластики для каждого из артериальных сегментов.

Перед процедурой баллонной ангиопластики всем пациентам назначалась двойная антитромбоцитарная терапия (Клопидогрель 75 мг, Аспирин 100 мг 1 раз в сутки) в течение 5 дней. Во время интервенционного вмешательства внутриартериально вводили 10 000 ЕД гепарина. При возникновении артериального спазма вводился 0,5% -ный раствор лидокаина. Для пациентов, у которых длина окклюзированного сегмента превышала 10 см, использовалась стандартная техника субинтимальной ангиопластики, которая заключалась в проведении гидрофильного ангиографического проводника, сформированного в виде петли, через субинтимальное пространство и выведении его в просвет артерии за местом окклюзии. Затем с использованием микрокатетера проводилась замена 0,035 гидрофильного проводника на проводник 0,014 дюймов. После чего в субинтимальном пространстве выполнялось раздувание баллона определенного диаметра для создания канала, через который осуществлялся кровоток. Остальным пациентам была выполнена ангиопластика с использованием интралюминальной методики. При выполнении ТЛБАП вне зависимости от выбранного типа баллона мы при-

держивались техники L. Graziani, а именно проводили медленное и продолжительное (до 10 минут) раздувание баллона до его полного раскрытия, что приводило к раскрытию просвета артерии на ряду со сниженным риском диссекции сосуда [5]. При дилатации артерий голени в первой группе применялись баллоны диаметром от 1,5-4,0 мм и длиной до 60 мм, во второй группе – длинные баллоны диаметром от 1,5-4,0 мм и длиной от 80 до 210 мм. Целью ангиопластики было восстановление кровоснабжения, по крайней мере по одной из артерий голени, а также оценка различий при выборе тактики транслюминальной баллонной ангиопластики для каждой из артерий в отдельности.

Результаты и обсуждение

Транслюминальная баллонная ангиопластика была выполнена на 130 конечностях у пациентов с критической ишемией. При этом для выполнения ТЛБАП использовались короткие баллонные катетеры – на 63 конечностях, длинные баллонные катетеры – на 67 конечностях. Технический успех процедуры для каждой из групп, который определялся как восстановление кровотока по крайней мере по одной из артерий голени, составил 69% (44 пациента) для группы I и 97% (65 пациентов) для группы II. Количество артериальных сегментов, восстановленных в ходе ангиопластики, представлено на рис. 1. Следует отметить, что группы пациентов с восстановленными 3 или 4 артериями были примерно одинаковы, тогда как группы с 1 или 2 восстановленными артериями значительно отличались между собой и составили 25 (40%) и 17 (27%) при использовании коротких баллонов и 17 (25%) и 34 (51%) – для длинных. Таким образом, восстановление двух артериальных сегментов в группе с использованием длинных баллонов отмечалось в 34 (51%) случаях, что превышает в два раза количество таких пациентов в группе с короткими баллонами 17 (27%).



Рис. 1 Результаты транслюминальной баллонной ангиопластики в группах с использованием коротких и длинных баллонных катетеров.

При оценке эффективности обеих методик на различных артериальных сегментах (табл. 2) отмечалось, что при работе на бедренно-подколенном сегменте не было существенных различий при использовании коротких или длинных баллонных катетеров, количество восстановленных ПБА в составило 83,8% и 93,7%, а ПкА - 89% для обеих групп. Тогда как при выполнении ангиопластики артерий голени отмечались различия в эффективности

ТЛБАП в зависимости от используемого инструментария. При этом для передней большеберцовой артерии эти отличия практически отсутствовали, тогда как задняя и малоберцовая артерии были чувствительны к выбору длинны баллонного катетера, и процент успешных ТЛБАП в группе с использованием коротких баллонных катетеров был существенно ниже 15 (26,3%) и 21 (39,6%) против 25 (40,3%) и 32 (59,2%).

Таблица 2

#### Оценка эффективности обеих методик на различных артериальных сегментах

	Короткие баллоны n=63		Длинные баллоны n=68	
	Кол-во пораженных артерий к нормальным	Кол-во восстановленных артерий	Кол-во пораженных артерий к нормальным	Кол-во восстановленных артерий
ПБА	32/31	26 (83,8%)	32/35	30 (93,7%)
ПкА	36/27	32 (89%)	35/32	31 (89%)
ПББА	59/4	28 (47,5%)	62/5	31 (50%)
ЗББА	57/6	15 (26,3%)	62/5	25 (40,3%)
МБА	53/10	21(39,6%)	54/13	32 (59,2%)

Чтобы определить, связаны ли полученные данные с увеличением процента осложнений во время ангиопластики, была проведена оценка количества диссекций, а также случаи тромбоза артерий при попытке восстановления их проходимости для обеих методик (Табл. 3). При оценке общее количество диссекций артериальной стенки в группе I составило 31 случай, в отличие от группы II, где количество диссекций было 14, при этом в группе I, несмотря на осложнение, восстановить просвет сосуда удалось на 11 (35,5%) артериях, а в группе II – на 7 (50%). Больше количество диссекций и тромбозов в группе I отмечалось во время ангиопластики именно на берцовых артериях.

#### Выводы

Для лечения пациентов с критической ишемией на фоне распространенного атеросклеротического поражения артерий бедренно-подколенного и берцового сегментов (TASC D), особенно в группе пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, необходимо предпринимать попытки транслюминальной баллонной ангиопластики, так как в настоящее время в специализированных центрах частота успеха процедуры приближается к 90% [6]. При этом применение как длинных, так и коротких баллонных катетеров демонстрирует хорошие результаты в этой технически сложной группе пациентов. Од-



Осложнения, возникающие в ходе ангиопластики при применении коротких и длинных баллонных катетеров

	Короткие баллонные катетеры, группа I, N=63			Длинные баллонные катетеры, группа II, N=67		
	Диссекция	Спазм/тромбоз	Восстановленные артерии	Диссекция	Спазм/тромбоз	Восстановленные артерии
ПБА	8	4	4	2	0	2
ПкА	3	0	3	4	0	4
ПББА	7	5	2	3	3	0
ЗББА	8	7	1	3	2	1
МБА	5	4	1	2	2	0
Всего	31	20(64,5%)	11(35,5%)	14	7(50%)	7(50%)

нако нами было отмечено преимущество использования длинных баллонных катетеров при проведении ангиопластики, особенно на артериях голени в связи с большей распространённостью атеросклеротического процесса и меньшим диаметром сосудов, а также склонности к спаз-

му и диссекции при многократном воздействии баллона на артериальную стенку, чего невозможно избежать в случае с использованием баллонов небольшой (до 80 мм) длины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf J.H., Wyatt M.G. Critical and subcritical ischaemia.// Eur.J.Vasc. Endovasc.Surg. 1997. Jun.13. V.6. P.578-582
2. Van Overhagen H., Spiliopoulos S., Tsetis D. Below-the-knee Interventions.// Cardivasc. Intervent.Radiol. 2013. V.36. P. 302-311
3. Giles K.A., Pomposelli F.R., Hamdan A.D., Blattman S.B., Panossan H., Schermerhorn M.L. Infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: Relation of TransAtlantic InterSociety Consensus class to outcome in 176 limbs.//J.Vasc.Surg. 2008. May 22.
4. Abdelsalam H., Markose G., Bolia A. Revascularization strategies in below the knee interventions //J.Cardiovasc.Surg.(Torino). 2008. Apr.49. V.2. P.187-191
5. Zorger N., Manke C., Lenhart M., Finkenzeller T., Djavidani B., Feuerbach S., Link J. Peripheral arterial balloon angioplasty: effect of short versus long balloon the morphologic results.// J. Vasc. Interv.Radiol. 2002. Apr.13. V.4. P. 355-359
6. Капутин М.Ю. Транслюминальная баллонная ангиопластика в лечении критической ишемии нижних конечностей//Ангиол. и сосуд.хир. - 2009. - №3. - С.73-76.

ПОСТУПИЛА 30.07.2014



О.В. Кудина

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ НА МОДЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС

*Национальный фармацевтический университет,  
кафедра фармакологии,*

*Украина, 61002, г. Харьков, ул. Мельникова, 12. E-mail: kudina81@mail.ru*

Цель: исследование нефропротекторного действия липосомальных эссенциальных фосфолипидов на модели эндотелиальной дисфункции (экспериментальный гестоз) у беременных самок крыс, вызванной ингибированием синтазы оксида азота.

Материалы и методы: эндотелиальную дисфункцию вызывали введением беременным самкам крыс раствора N $\omega$ -нитро-L-аргинина в период гестации. Исследуемые препараты: эссенциальные фосфолипиды и препарат сравнения молсидомин. Действие препаратов оценивали по величине артериального давления, уровню белка в моче и морфологическому исследованию тканей почек.

Результаты: введение эссенциальных фосфолипидов в липосомальной форме способствовало достоверному снижению повышенного артериального давления, уменьшению протеинурии и нормализации морфоструктуры тканей почек беременных крыс.

Заключение: выявлено нефропротекторное действие эссенциальных фосфолипидов в липосомальной форме на фоне эндотелиальной дисфункции.

*Ключевые слова:* эндотелиальная дисфункция, гестоз, эссенциальные фосфолипиды, нефропротекторы, N $\omega$ -нитро-L-аргинин.

O.V. Kudina

## PHARMACOLOGICAL STUDY OF NEPHROPROTECTIVE ACTION OF LIPOSOMAL ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS ON THE MODEL OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PREGNANT RATS

*National University of Pharmacy,  
Pharmacology department*

*12 Melnikova str., Kharkov, 61002, Ukraine. E-mail: kudina81@mail.ru*

Purpose: to study the nephroprotective action of liposomal essential phospholipids on the model of endothelial dysfunction (experimental gestosis) in pregnant rats induced by inhibition of nitric oxide synthase.

Materials and methods: endothelial dysfunction was caused by administration of N $\omega$ -nitro-L-arginin solution during gestation in pregnant rats. Study drugs: essential phospholipids and the reference drug molsidomine. The effect of treatment was evaluated by a blood pressure value, level of protein in urine and morphological study of kidney tissue.

Results: essential phospholipids in liposomal form have significantly decreased high blood pressure, diminished proteinuria and normalized the morphological structure of kidney tissue in pregnant rats.

Summary: nephroprotective effect of essential phospholipids liposomal form in endothelial dysfunction was found.

Keywords: endothelial dysfunction, gestosis, essential phospholipids, nephroprotective action, N $\omega$ -nitro-L-arginin.



## Введение

Гестоз – осложнение при беременности, которое характеризуется генерализованным сосудистым спазмом с нарушением перфузии и расстройством жизненно важных органов и систем беременной (ЦНС, почек, печени и фетоплацентарного комплекса), а также возникновением полиорганной недостаточности [1, 2]. Это заболевание встречается у 6-8% беременных в развитых странах и превышает 20% в странах, которые развиваются [3]. При условии развития гестоза частота возникновения плацентарной дисфункции и задержки внутриутробного развития составляет 45%. Перинатальная заболеваемость при гестозе достигает 700‰, а смертность – от 24 до 180‰ [4]. Гестоз приводит к нарушениям адаптации новорожденных в неонатальном периоде и задержке психомоторного развития детей [5, 6]. В соответствии с современными представлениями, в период беременности важное значение имеет высвобождение оксида азота (NO), поскольку он играет роль антиагреганта в маточно-плацентарном кровотоке. Некоторые авторы, изучая активность синтеза NO в плацентах женщин при плацентарной дисфункции, гестозе и задержке внутриутробного развития, обнаружили снижение его уровня. NO является мощнейшим вазодилататором и антиоксидантом. Нарушение биосинтеза NO во время беременности относят к существенным факторам дисфункции эндотелия при гестозе [7].

Главными звеньями патогенеза гестоза являются: генерализованный спазм артерий, гиповолемия, нарушение реологических и коагуляционных свойств крови, эндотоксемия, гипоперфузия тканей, нарушение структурно-функциональных свойств клеточных мембран с изменением жизнедеятельности клеток, ишемические и некротические изменения в тканях жизненно-важных органов беременной с нарушением их функций [5, 8].

Для лечения гестоза сегодня используется целый ряд лекарственных препаратов. Фармакологическая «агрессия» в акушерской практике приводит к повышению частоты побочных эффектов как со стороны материнского организма, так и плода. Исходя из этого, обоснованным является применение лекарственных препаратов природного происхождения и эндогенных метаболитов, которые комплексно влияют на несколько звеньев патогенеза и оказывают минимальное побочное действие на организм плода. Исходя из вышесказанного, мы обратили свое внимание на эссенциальные фосфолипиды в липосомальной форме. Препараты в липосомальной форме способны поступать именно в орган-мишень, что снижает влияние на другие органы и системы. Одним из эффективнейших является яичный фосфатидилхолин в форме многослойных липосом. В ходе предыдущих исследований было установлено высокое фетопротекторное, гравидопротекторное, антиоксидантное действие липосомальных фосфолипидов на модели экспериментального гестоза (эндотелиальная дисфункция у крыс). Представляло интерес также изучить влияние липосомальных фосфолипидов на один из основных органов-мишеней при гестозе – почки, что и явилось задачей настоящего исследования.

Цель исследования: изучение нефропротекторного действия липосомальных фосфолипидов на модели эндотелиальной дисфункции (экспериментальный гестоз), вызванной ингибированием NO синтазы N $\omega$ -нитро-L-аргинином.

## Материалы и методы

В эксперименте использовали беременных самок белых нелинейных крыс (массою 200-220 г), выращенных в виварии ЦНИЛ Национального фармацевтического университета. Все экспериментальные животные содержались в стандартных санитарных условиях. При отборе животных для эксперимента самок с установленным эстральным циклом в фазе эструс подсаживали к самцам из расчета 3 самки на самца. Дату первого дня гестации определяли по наличию сперматозоидов в мазках беременных самок [9].

Эндотелиальную дисфункцию вызывали подкожным введением беременным самкам водного раствора N $\omega$ -нитро-L-аргинина с 13-го по 19-й день беременности в дозе 50 мг/кг. Ингибирование NO синтазы N $\omega$ -нитро-L-аргинином в период гестации вызывает симптомы, которые напоминают преэклампсию: гипертензию, протеинурию и задержку внутриутробного развития плодов [10].

Для выполнения опыта использовали 4 группы животных (10 животных в группе): группа интактных животных, группа контрольной патологии (с 13-го по 19-й день гестации получала N $\omega$ -нитро-L-аргинин), группа животных, получавшая на фоне введения токсиканта липосомальную форму эссенциальных фосфолипидов внутривенно в разовой дозе 100 мг/кг с 11-го по 19-й день гестации однократно, группа референс-препарата – молсидомин («Сиднофарм») в дозе 0,46 мг/кг в аналогичном режиме.

В течение всего времени эксперимента животным измеряли артериальное давление с помощью тонометра LE 5001 (PANLAB, S.L. Energia, 112 08940 Cornell, Spain). Перед эвтаназией определяли уровень белка в моче (Albu Phan, PLIVA-Lachema Diagnostica s.r.o.).

Для морфологического исследования почек образцы тканей фиксировали в 10% растворе формалина, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации, помещали в целлоидин-парафин. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001) [11], в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985) [12].

Статистическую обработку проводили с помощью программы «Statistica-5.0» методами вариационной статистики с расчетом показателей: среднего значения, стандартной ошибки среднего, достоверности отличий между группами сравнения по параметрическому критерию Стьюдента (t) в случаях нормального распределения; отличия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Введение N $\omega$ -нитро-L-аргинина сопровождалось протеинурией (табл. 1) и повышением артериального давления (табл. 2). Результаты, представленные в таблицах, приведены в виде:  $M \pm m$ , где M – среднее, m – стандартная ошибка среднего.



Присутствие белка в моче (г/л) беременных крыс на 20-е сутки гестации

Интактные животные, n=10	Контрольная патология, n=10	Липосомальные фосфолипиды, n=10	Молсидомин, n=10
0,03±0,03	0,41±0,1*	0,06±0,04**	0,18±0,05*

Примечание:

\* - статистически значимые различия с группой интактных животных,  $p \leq 0,05$ ;

\*\* - статистически значимые различия с животными группы контрольной патологии,  $p \leq 0,05$ ;

M - статистически значимые различия с группой животных, получавших на фоне патологии молсидомин,  $p \leq 0,05$ ;

n - количество животных в группе.

Таблица 2

Динамика изменений систолического артериального (mm Hg) давления под влиянием липосомальной формы фосфолипидов и молсидомина на модели эндотелиальной дисфункции

Группа животных	Дни гестации							
	12-й	13-й	14-й	15-й	16-й	17-й	18-й	19-й
Интактные животные, n=10	118,4±6,3	117,7±7,3	117,1±9,7	120,1±10,8	116,4±10,3	117,5±11,6	115,1±10,1	112,3±9,7
Контрольная патология, n=10	119,2±2,5	167,0±25,7*	171,8±14,1*	188,7±23,4*	188,3±14,9*	182,7±22,2*	198,2±19,9*	199,8±20,6*
Липосо-мальные фосфолипиды, n=10	114,2±6,3	132,9±10,7**	138,5±9,3**	127,6±10,9**	131,1±9,5**	130,5±7,6**	130,0±6,9**	127,7±4,3**
Молсидомин, n=10	119,4±5,9	136,7±6,1**	136,6±7,5**	141,5±3,6**	146,9±6,5**	146,6±4,5**	145,7±3,7**	146,4±4,8**

Примечание:

\* - статистически значимые различия с группой интактных животных,  $p \leq 0,05$ ;

\*\* - статистически значимые различия с животными группы контрольной патологии,  $p \leq 0,05$ ;

M - статистически значимые различия с группой животных, получавших на фоне патологии молсидомин,  $p \leq 0,05$ ;

n - количество животных в группе.

Как видно из данных таблицы 1, у животных, которым вводили липосомальные фосфолипиды, произошло достоверное снижение показателя уровня протеинурии по отношению к группе животных контрольной патологии. Что касается препарата сравнения, то уровень белка в этой группе не имел статистически значимых различий в сравнении с контрольной патологией.

Введение эссенциальных фосфолипидов в липосомальной форме способствовало снижению артериального давления в этой группе животных, что статистически не отличалось от показателей референс-препарата (табл. 2).

Результаты изучения нефропротекторного действия были подтверждены морфологическими исследованиями (рис. 1).

В почках самок интактных крыс 20-х суток гестации гистоструктура системы канальцев была в пределах нормы. Почечные клубочки умеренно переменные по размеру. Рисунок капиллярных петель достаточно четкий. Капиллярные петли полнокровные, эритроциты в них занимали центральное место (рис. 1а). При воспроизведении реакции с шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция) базальная мембрана гломерулярных капилляров тонкая, бледно-розового цвета, со слабой оптической плотностью; размер мезангиума обыкновенный (рис. 1 д).

У части самок группы контрольной патологии (до 50%) наблюдалось увеличение размера части почечных телец. Такие клубочки иногда занимали всю капсулу, в некоторых клубочках наблюдался митоз отдельных эндотелиальных клеток. У этих животных приблизительно у 1/3 всех клубочков наблюдали бескровность части клубочковых петель, иногда практически всех петель (рис. 1 б). Просвет капилляров в таких клубочках суженный, клетки эндотелия переменны по размеру, часть их отекая, базальная мембрана участками утолщена, расслоена, ее границы не четкие. Она более интенсивно окрашивалась ШИК-позитивно, оптически более плотная; мезангиальное пространство увеличено (рис. 1 е).

Введение липосомальных фосфолипидов препятствовало ишемизации клубочков. В отличие от группы контрольной патологии, у беременных самок 20-х суток гестации, которые получали эссенциальные фосфолипиды, наблюдалось небольшое количество почечных телец, в которых видна бескровность части капилляров. Размер почечных телец умеренный, размер капсулы нормальный, эндотелиальные клетки капилляров обычные (рис. 1 в). Базальные мембраны гломерулярных капилляров, как правило, достаточно тонкие, не расслоены, четкие. Мезангиальное пространство небольшое. Эндо-



телиальные клетки капилляров практически одинакового размера, не отекшие (рис. 1 ж).

После введения препарата сравнения молсидомина у отдельных самок наблюдали частичное обескровливание капиллярных петель в некоторых клубочках. В основной

массе почечных клубочков гломерулярная сетка равномерно полнокровная (рис. 1 г). Базальные мембраны капилляров достаточно четкие, в некоторых клубочках местами несколько распушены или «сближены», мезангиальное пространство обычное (рис. 1 з).

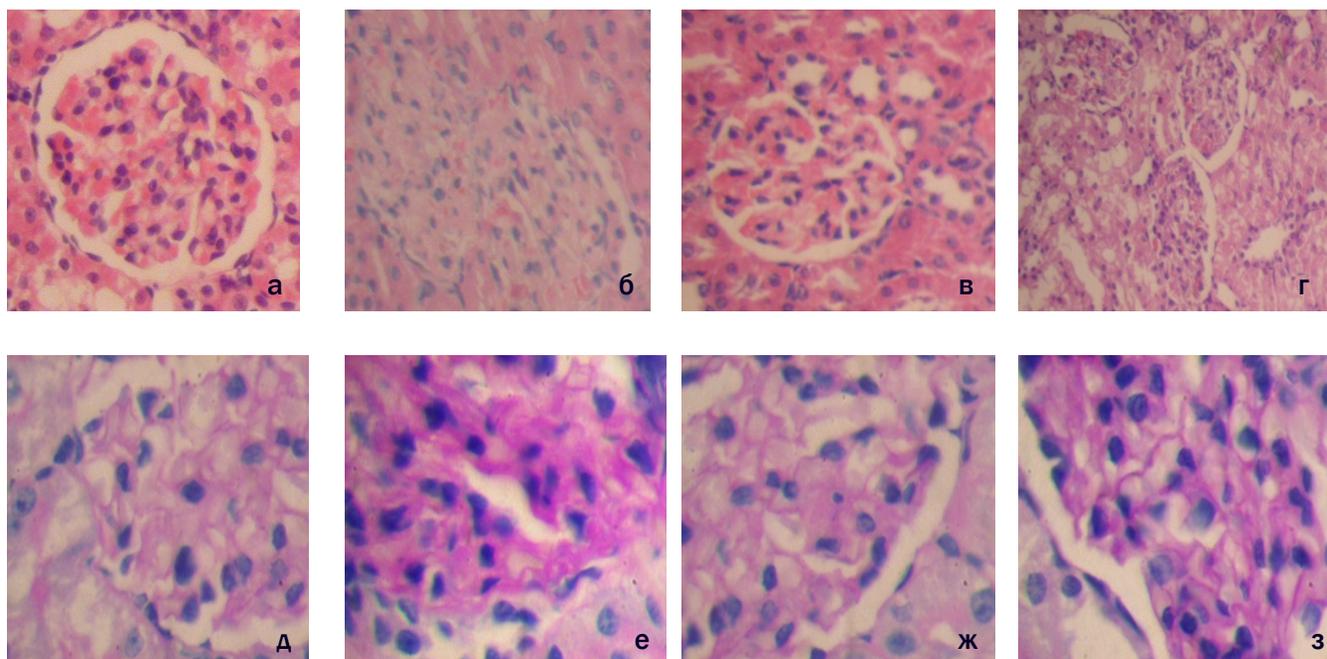


Рис. 1. Состояние почек беременных крыс на модели эндотелиальной дисфункции (экспериментального гестоза): а, д — интактной крысы; б, е — крысы группы контрольной патологии; в, ж — крысы группы, которая получала липосомальные фосфолипиды; г, з — крысы группы, которая получала референс-препарат молсидомин. Гематоксилин и эозин (а-г), ШИК-реакция (д-з).  $\times 250, 400$ .

### Выводы

В ходе проведенных исследований установлено:

- введение липосомальных эссенциальных фосфолипидов на фоне эндотелиальной дисфункции (экспериментального гестоза) способствовало достоверному снижению артериального давления в среднем на 28,8% (при уровне значимости  $p \leq 0,05$ ) в течение всего времени введения токсиканта, что статистически не имело отличий от

показателей в группе референс-препарата;

- по уровню снижения протеинурии эссенциальные фосфолипиды в липосомальной форме превосходили референс-препарат молсидомин;

- морфологическими исследованиями подтверждено наличие нефропротекторного действия липосомальных эссенциальных фосфолипидов, которое превышало действие референс-препарата.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Коханевич Е. В. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / под ред. Е. В. Коханевич. – М.: Триада-Х, 2006. – 480 с.
2. Кулаков В. И. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии : указания для практикующих врачей / под общ. ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – М.: Литера, 2005. – Т. 9. – 1152 с.
3. Мозговая Е. В. Эндотелиальная функция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации) / Е. В. Мозговая, О. В. Малышева, Т. Э. Иващенко и др. – СПб.: Издательство Н-Л, 2003. – 32 с.
4. Храмова А. С. Профилактика неблагоприятных исходов у беременных группы высокого риска развития гестоза и синдрома задержки роста плода / А. С. Храмова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3, № 4. – С. 46–49.
5. Кулаков В. И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В. И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
6. Храмова А. С. Профилактика неблагоприятных исходов у беременных группы высокого риска развития гестоза и синдрома задержки роста плода / А. С. Храмова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3, № 4. – С. 46–49.
7. Репина М. А. Преэклампсия и материнская смертность / М. А. Репина – СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005. – 208 с.
8. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В. М. Сидельникова – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.



9. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
10. Vanderlelie J. J. Chronic nitric oxide synthase inhibition in pregnant rats does not result in placental oxidative stress / J. J. Vanderlelie, A. V. Percins // Hypertens. Pregnancy. – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 103–114.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Strasbourg: Council of Europe, 1986. — 53 p.
12. Общие этические принципы экспериментов на животных. // Первый национальный конгресс по биоэтике, 17-20 сентября 2001 г. : матер. конгрессу. Вестник НАНУ. – 2001. – № 9 – с. 20.

ПОСТУПИЛА 19.09.2013

УДК 616.34-007.43-031:616.26]-089-053.1/.2

**И.И. Ловская, М.Г. Чепурной, Г.И. Чепурной, В.Б. Кацупеев, Б.Г.Розин**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПРАВОСТОРОННИХ ВРОЖДЕННЫХ ДИАФРАГМАЛЬНЫХ ГРЫЖ**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра детской хирургии и ортопедии*

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

Цель: улучшить исходы хирургического лечения новорожденных с правосторонними врожденными диафрагмальными грыжами (ПВДГ).

Материал и методы. Анатомический эксперимент в виде наливок бариевой взвесью *v. cava inf.* с печеночными венами был проведен на 4 трупах детей: с ПВДГ (2) и без ПВДГ (2) – контроль. Осуществляли рентгеновазографическое сравнение. В клинической части работы сравнивались 2 группы больных: оперированные до 2008 г. (22 ребенка) с насильственным погружением печени под диафрагму и ушиванием дефекта над печенью и оперированные после 2008 г. (11 детей) с частичным ушиванием дефекта до печени в сочетании с пластикой диафрагмы синтетической сеткой. Производили клинико-рентгенологическое сравнение.

Результаты. Анатомический эксперимент показал, что печеночные вены у больных с ПВДГ располагаются выше на половину или все тело грудного позвонка по сравнению с контролем. У детей I группы летальные исходы отмечены у 9 больных (40,9%), во II группе летальных исходов не было.

Выводы. 1.ПВДГ следует рассматривать как внутригрудную эктопию печени. 2. У детей с этой патологией целесообразно осуществлять трансторакальный доступ при хирургическом лечении.

*Ключевые слова:* врожденная диафрагмальная грыжа, хирургическое лечение.

**I.I. Lovskaya, M.G. Chepurnoy, G.I. Chepurnoy, V.B. Katsupееv, B.G. Rozin**

## **AN ACTUAL METHODS OF RIGHT-SIDED CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIAS SURGICAL TREATMENT**

*Rostov State Medical University,*

*Department of pediatric surgery and orthopedics*

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

Purpose: to improve the surgical treatment outcomes in children with right-sided congenital diaphragmatic hernias (RCDH).

Materials and methods. An anatomical experimental study included filing vena cava inferior and hepatic veins with barium suspension was carried out in 4 children's corps: with RCDH (2) and the control – without RCDH (2). An X-ray vasographic



comparison was performed. Carrying out a clinical part of investigation, two groups of patients were compared: operated till 2008 (22 children) when forced replacement of liver under the diaphragm with its followed closure above the liver, and operated after 2008 (11 children) with partial closure of a diaphragmatic defect up to the liver and followed diaphragmoplasty with synthetic lattice. Clinical and X-ray examinations were performed then.

Results. An anatomic research revealed that hepatic veins in RCDH corps were situated upper than in control corps in  $\frac{1}{2}$  or 1 thoracic vertebra. In the first group children lethal outcomes was in 9 patients (40.9%), in second group there were no any lethal outcomes.

Summary: 1. RCDH must be considered as an intrathoracic liver ectopic position. 2. There is rational to use transthoracic approach in children with such a pathology.

*Keywords:* congenital diaphragmatic hernia, surgical treatment.

### Введение

**П**равосторонние врожденные диафрагмальные грыжи встречаются гораздо реже, чем левосторонние [1]. До сих пор нет единого подхода в лечении этой патологии; отмечается значительное количество осложнений и летальных исходов (до 50%) в лечении детей с этим пороком развития [2]. В приведенных руководствах правосторонняя локализация грыж даже не рассматривается, что свидетельствует о недостаточной разработке этой проблемы.

Цель работы: улучшить исходы хирургического лечения детей с правосторонними врожденными диафрагмальными грыжами.

### Материал и методы

Анатомический эксперимент был выполнен на 4 трупах новорожденных, умерших от врожденной диафрагмальной грыжи справа (2) и от заболеваний, не связанных с этой патологией (2), и использованных в качестве контроля. Учитывая значение печеночных вен в фиксирующем аппарате печени, нас интересовал уровень их впадения в нижнюю полую вену. Для этого мы производили наливку этой вены, начиная от брюшного отдела и заканчивая правым предсердием. Наливку сосуда осуществляли бариевой взвесью. После этого осуществляли рентгеновазографию препаратов на рентгенаппарате MAGNUM C с использованием кассет без усиливающих экранов для получения более высокой четкости изображения в следующем режиме: напряжение тока – 44 kV. сила тока – 40 mA, экспозиция - 0,12 сек, расстояние от лучевой трубки до кассеты – 40 см. Использовали обычную рентгеновскую пленку.

В клинической части работы проведен сравнительный анализ двух групп больных с правосторонней врожденной диафрагмальной грыжей, пролеченных в клинике с 1992 г. по 2008 г. (22 человека) и леченных в период с 2008 по 2013 гг. (11 человек). В первой группе больных мальчиков было 15, девочек – 7; во второй – 8 мальчиков и 3 девочки. Гестационный возраст в первой группе колебался от 31 до 41 недели; во второй – от 30 до 40,5 недели. Чаще дефект в правом куполе диафрагмы локализовался в задне-медиальном отделе. Содержимым плевральной полости были петли тонкой и толстой кишок вместе с частью печени. Операция у больных первой группы состояла в выполнении трансторакального передне-бокового доступа в V межреберье, обнаружении диафрагмального

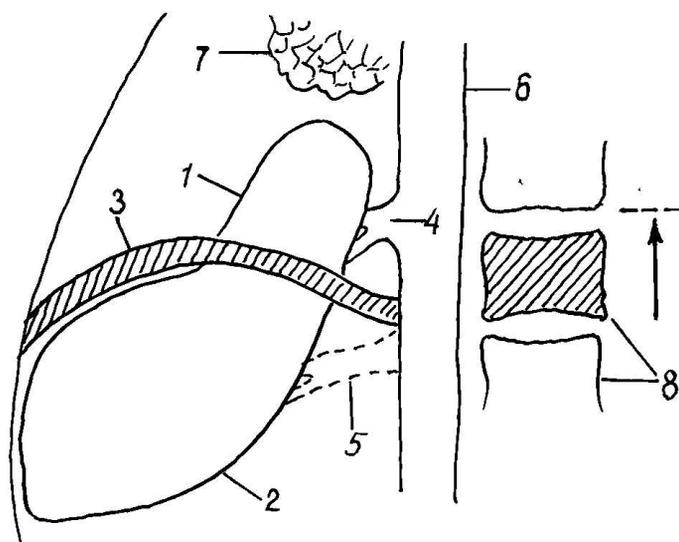
дефекта, погружении петель кишечника в брюшную полость, вдавлении печени под диафрагму и ушивании диафрагмального дефекта. У больных второй группы хирургическое вмешательство отличалось более бережным отношением к печени, пластикой диафрагмы синтетическим сетчатым материалом над участком печени, находящимся в плевральной полости.

### Результаты и обсуждение

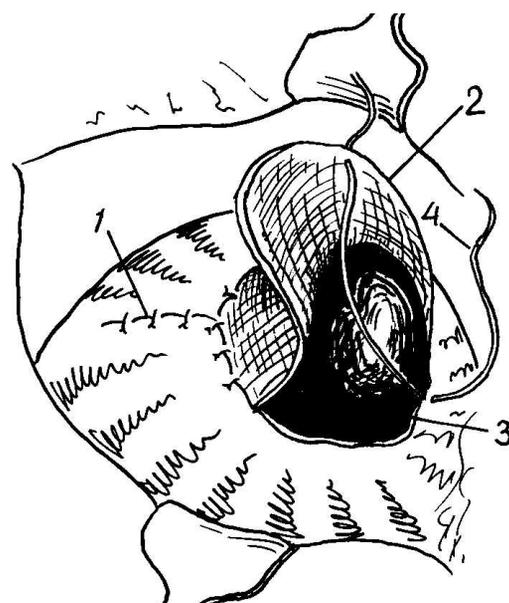
На полученных в эксперименте рентгеновазограммах было видно заполнение бариевой взвесью терминальных отделов печеночных вен, т. к. они содержали клапаны, препятствующие прохождению контраста вглубь печени. При сравнении опытных и контрольных рентгеновазограмм обнаружено, что место впадения печеночных вен в нижнюю полую вену у трупов детей с правосторонней врожденной диафрагмальной грыжей было на половину или все тело грудного позвонка выше, чем у трупов контрольной серии (рис. 1).

Данные анатомо-экспериментальных исследований все больше убеждают нас в том, что врожденные диафрагмальные грыжи следует рассматривать как ectopию органов брюшной полости, оказавшихся в результате пороков эмбрионального развития в плевральной полости. Eктопия, по-видимому, связана с атипичной васкуляризацией ectопированных органов, что находит свое подтверждение в вазографических исследованиях на трупном материале. В возникновении врожденных диафрагмальных грыж первичная роль принадлежит ectопии брюшных органов, а возникающий диафрагмальный дефект имеет вторичное значение. В эмбриональном периоде развития идущие навстречу друг другу диафрагмальные листки не способны сомкнуться из-за наличия на их пути участков печени справа или брыжейки кишечника слева. В результате возникает диафрагмальный дефект, величина которого определяется высотой атипично расположенных печеночных вен справа или брыжеечных сосудов слева. Это наша принципиальная позиция в отношении эмбриогенеза врожденных диафрагмальных грыж.

При насильственных движениях, заталкивающих печень под диафрагму, происходит значительное травматическое повреждение печеночных структур с образованием внутриорганных гематом, которые приводят к тяжелому послеоперационному течению или даже летальному исходу пациентов. На нашем материале, насчитывающем 22 новорожденных, летальный исход отмечен у 9 больных (40,9%). Проанализировав этот клинический материал, мы



**Рис. 1.** Схема расположения печени при правосторонней врожденной диафрагмальной грыже: 1 – часть печени, находящаяся в плевральной полости; 2 – часть печени, находящаяся в брюшной полости; 3 – диафрагма; 4 – печеночные вены; 5 – уровень печеночных вен у детей без грыжи; 6 – нижняя полая вена; 7 – правое легкое; 8 – грудные позвонки.



**Рис. 2.** Схема пластики правого купола диафрагмы: 1 – сшитая часть дефекта диафрагмы; 2 – синтетическая сетка для укрытия оставленной в плевральной полости части печени; 3 – печень; 4 – шовная нить.

убедились в порочности применяемой хирургической тактики и перешли на более щадящее обращение с печенью, которое используем у больных в течение последних 5 лет. Теперь мы не смещаем печень во что бы то ни стало под диафрагму, чтобы сшить диафрагмальные края в области дефекта, а сшиваем их только до печени, уменьшая само диафрагмальное отверстие. Остальную часть дефекта устраняем с помощью синтетической сетки, размещенной над участком печени, оставшимся в плевральной полости (рис. 2).

Проблем с висцероабдоминальной диспропорцией при этой патологии обычно не возникает. Кишечный компонент органов живота, находящихся в плевральной полости, был всегда небольшим и поэтому после низведения кишечных петель в поддиафрагмальное пространство, как правило, всегда осуществляем полнослойное ушивание передней брюшной стенки, если она частично надсекалась при продлении торакотомного разреза в эпигастральную область. Грудную стенку ушивали без труда.

Мы не дренируем правую плевральную полость, предоставляя возможность постепенного естественного развития гипоплазированному легкому. После завершения операции смещенные влево органы средостения занимают срединное положение, и расправляются гиповентиляционные участки здорового легкого. Постепенно гемиторакс справа заполняется естественно развивающейся легочной тканью. Такая тактика ведения плевральной полости после операции является научно обоснованной, она получила всеобщее признание, и поэтому широко применяется в клинической практике.

Описанная хирургическая тактика позволила существенно улучшить послеоперационные исходы: на 11 больных, прооперированных этим способом, не было ни

одного летального исхода; послеоперационный период у всех пациентов не сопровождался грубыми метаболическими нарушениями и дыхательными расстройствами. Таким благоприятным исходам хирургических вмешательств способствовала также высокочастотная осцилляторная вентиляция легких (ВЧОВЛ), проводимая перед операцией. Она обычно использовалась в режиме 9 – 10 Hz, т. е. 540 – 600 дыхательных движений в минуту, что позволяло значительно улучшить показатели жизненно важных систем организма до операции. Дети при данном режиме легочной вентиляции проходили адаптационный период на протяжении 4–5 суток. После этого осуществлялось хирургическое лечение. После операции всем детям осуществляли ВЧОВЛ в течение суток, после чего они переводились на обычный вентиляционный режим.

Учитывая внутригрудную эктопию печени, мы сознательно идем на уменьшение объема плевральной полости, оставляя в ней часть печени. Дальнейшее постепенное развитие гипоплазированной легочной ткани заполняет всю правую плевральную полость, оттесняя книзу купол диафрагмы вместе с печенью. Уменьшение плевральной полости не является критическим, дети не испытывают каких-либо дыхательных расстройств, в физическом развитии они мало чем отличаются от своих сверстников. С ростом ребенка возрастает площадь функционально активной диафрагмальной поверхности с остающейся небольших размеров фиброзной площадкой в области вшитой синтетической сетки. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, произведенном через 3 года после операции, видно, что правый купол диафрагмы стоит на 2 ребра выше левого с едва уловимыми признаками деформации в зоне синтетической заплатки.



### Выводы

1. Правостороннюю врожденную диафрагмальную грыжу следует рассматривать как внутригрудную эктопию печени.
2. У новорожденных с этой патологией целесообразно осуществлять трансторакальный доступ передне-боковым разрезом в V межреберье.
3. После низведения в брюшную полость кишечных

петель необходимо ушить диафрагмальный дефект до печени, а оставшуюся часть дефекта, в котором размещается оставленная в плевральной полости часть печени, укрыть синтетической сеткой. Такая тактика исключает летальные исходы, связанные с самой операцией, и значительно улучшает послеоперационное течение заболевания.

4. Насильственное погружение печени под диафрагму приводит к образованию внутрипеченочных гематом, ухудшающих прогноз заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баиров Г.А., Дорошевский Ю.Л., Немилова Т.К. Атлас операций у новорожденных. - Л.: Медицина, 1984. - С. 164-170.
2. Исаков Ю.Ф. (ред.) Хирургические болезни детского возраста. Т. 1. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С. 249-258.

ПОСТУПИЛА 30.05.2013

УДК 616.981.214.2

Т.В. Московская<sup>1</sup>, Н.Ю. Пшеничная<sup>1</sup>, И.Б. Кучеренко<sup>2</sup>

## БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ РОЖИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет,  
Кафедра инфекционных болезней с курсами детских инфекционных болезней  
и эпидемиологии ФПК и ППС.*

*Россия, 344019 Ростов-на-Дону, пр. Ворошиловский, 105. E-mail: moskovaja2012@yandex.ru*

*<sup>2</sup>Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии.*

*Россия, 344000, Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119*

Цель: дать комплексную оценку активности компонентов протеолитической активности плазмы и ее регуляторного звена при различных формах рожки и установить возможность их использования для прогнозирования тяжести течения заболевания.

Материалы и методы: в плазме крови больных различными формами РНК биохимическими методами определяли параметры протеолитической (общая трипсиноподобная активность плазмы крови и плазмин) и антипротеолитической ( $\alpha 2$ -макроглобулин и  $\alpha 1$ -антитрипсин) активности плазмы крови в динамике заболевания.

Результаты: получены свидетельства значительного усиления общей трипсиноподобной активности плазмы крови на ранних стадиях болезни у больных с более тяжелой течением заболевания, значительным вкладом в формирование этого параметра активации плазмينا и сниженной активности  $\alpha 2$ -макроглобулина, что наиболее выражено при последующем развитии геморрагических форм заболевания.

Заключение: указанные изменения отражают биохимические аспекты патогенеза заболевания могут служить предикторами возникновения его тяжелых геморрагических форм и являться базисом для оптимизации терапии на более раннем этапе.

*Ключевые слова:* протеолиз, фибринолиз, прогнозирование.



T.V. Moskovaya<sup>1</sup>, N.Y. Pshenichnaya<sup>1</sup>, I.B. Kucherenko<sup>2</sup>

## BIOCHEMICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS AND PREDICTORS OF DEVELOPMENT SEVERE FORMS OF ERYSIPELAS WITH LOCALIZATION ON THE LOWER EXTREMITIES

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

Infectious diseases and epidemiology department

5 Voroshilov av., Rostov-on-Don, 344019, Russia. E-mail: moskovaja2012@yandex.ru

<sup>2</sup>Rostov Scientific Research Institute of Microbiology and Parasitology

119 Gazetny st., Rostov-on-Don, 344000, Russia

**Purpose:** to clarify the biochemical mechanisms of their development and the possible predictors of the formation of hemorrhagic component.

**Materials and methods.** For this purpose the parameters of proteolytic (total trypsin-like activity of plasma and plasmin) and anti-proteolytic (A2-macroglobulin and A1-antitrypsin) activity of plasma were investigated by biochemical methods in patients with different forms of RLE.

**Results.** The study revealed the significant elevation of the overall trypsin-like activity of blood plasma at the early stages of the disease in patients with more severe disease. Activation of plasmin and reduced activity of A2-macroglobulin make a significant contribution to the formation of this parameter. This was most evident in the subsequent development of hemorrhagic forms of the disease.

**Summary.** These changes reflect the biochemical aspects of the pathogenesis of the disease, can serve as predictors of severe hemorrhagic forms and basis for optimization of therapy at an earlier stage of the disease.

**Key words:** proteolysis fibrinolysis, prediction.

### Введение

На сегодняшний день рожа продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой, наблюдаются значительная, не поддающаяся заметному снижению, заболеваемость этой нозологией, выраженная тенденция к развитию частых, упорных рецидивов и формированию вторичной слоновости, низкая противорецидивная эффективность традиционных методов лечения [1,2]. По данным ряда авторов, последние десятилетия характеризуются увеличением удельного веса геморрагических форм болезни, ухудшением репаративных процессов в очаге поражения, приводящим к длительной нетрудоспособности [3,4].

Очевидно, что внедрение  $\beta$ -гемолитического стрептококка сопровождается активизацией протеолитических процессов в плазме и воспалительном очаге, что является стандартной ответной реакцией организма, связанной с развитием воспаления [5]. Одним из параметров, характеризующих состояние системы протеолиза, является общая трипсиноподобная активность плазмы крови (ОТПА), которая обусловлена, главным образом, активизацией трех протеолитических ферментов – тромбина, калликреина, плазмина, отвечающих за функционирование системы гемостаза, калликреин – кининовой системы и системы фибринолиза соответственно. В литературе достаточно широко освещается вопрос изменения активности калликреин – кининовой системы у больных рожей [6], при этом не совсем понятно, как изменяется активность двух других систем у больных различными формами заболевания и насколько эти изменения могут утяже-

лять течение данной инфекции и приводить к развитию тяжелых форм.

**Цель работы:** дать комплексную оценку активности компонентов ОТПА и ее регуляторного звена при различных формах рожи и установить возможность их использования для прогнозирования тяжести течения заболевания

**Задачи исследования:**

1. Исследовать ОТПА и активность плазмина у больных с различными формами рожи в динамике заболевания.
2. Определить антипротеолитической активности  $\alpha$ 1-антитрипсина и  $\alpha$ 2-макроглобулина в плазме крови больных в динамике заболевания.
3. Установить ассоциативные изменения между изученными компонентами системы протеолиза и местными изменениями в очаге воспаления

### Материалы и методы

В исследование вошли 90 больных первичной и рецидивирующей рожей обоего пола в возрасте от 44 до 75 лет с локализацией процесса на нижних конечностях, госпитализированные в профильное отделение МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону» в течение 2012-2013 гг. Больные были отобраны методом сплошной выборки при условии их добровольного согласия и отсутствия критериев исключения. Критериями исключения были: возраст менее 18 и более 75 лет, наличие декомпенсированной соматической патологии у заболевших рожей, хроническая сердечная недостаточность



(ХСН выше IIв стадии), отягощенный анамнез по тромбозам и варикозной болезни вен нижних конечностей с проявлением хронической венозной недостаточности II и более степени по CEAP, системные заболевания соединительной ткани, маркеры аутоиммунной патологии, онкологическая патология на момент исследования и в анамнезе менее 5 лет. Также исключая факторами являлись алкогольная и наркотические зависимости, ментальные расстройства, затрудняющие контакт, отказ от участия в исследовании. В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в работе со здоровыми людьми и пациентами соблюдались этические принципы.

Больные были сформированы в 3 группы в зависимости от характера местного воспалительного процесса. 1-ю составили 34 больных с эритематозной формой рожи. Преимущественно у больных этой группы наблюдалось среднетяжелое течение заболевания – 88,2% (30/34). У остальных 11,8% (4/34) больных заболевание протекало в тяжелой форме. Во 2-ю вошли 24 человека с эритематозно-буллезной формой рожи. Из них у 79% (19/24) заболевание протекало в тяжелой форме и 21% (5/24) в средне-тяжелой. В 3-ю группу были включены 32 больных с геморрагическими формами рожи (эритематозно-геморрагической и буллезно-геморрагической). У 87,5% (28/32) заболевание протекало в тяжелой форме и у 12,5% (4/32) в среднетяжелой. Все больные были госпитализированы в стационар в сроки 1-3 суток с момента проявления первых клинических проявлений заболевания (лихорадка, изменения в очаге воспаления, общая интоксикация). Контрольную группу составили 25 условно здоровых лиц, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту и индексу массы тела.

В плазме крови больных и здоровых лиц определялась общая трипсиноподобная активность (ОТПА), активность плазмينا (П),  $\alpha$ 1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ) и  $\alpha$ 2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ) в первые сутки нахождения в стационаре (до начала антибактериальной терапии) и на 8-10 день стационарного лечения. Активность ОТПА и плазмينا определяли по методу Л.П. Алексеенко (1977) и реакции Сакагуши, в современной модификации с использованием в качестве белкового субстрата протаминсульфата, для определения активности плазмينا из плазмы крови был получен эуглобулиновый остаток с использованием раствора каолина. Активность  $\alpha$ 1-АТ и  $\alpha$ 2-МГ определяли унифицированным методом В.Ф. Нартиковой и Т.С. Пасхиной (1979).

Также были проанализированы некоторые параметры коагулограммы, проводимой в рамках общеклинического обследования больных в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics V. 20

### Результаты

В результате исследования нами были обнаружены следующие изменения в остром периоде заболевания. Во всех 3-х группах у больных достоверно увеличивалась ОТПА, наименее выраженным увеличением этого показателя было у больных с эритематозной рожой (1-я группа), у которых он составил  $8,0 \pm 0,20$  мкМ/мин. У больных с буллезной (2-я группа) и геморрагической (3-я группа) формами рожи, относительно 1-й группы, значения показателя были достоверно выше и составили  $11,9 \pm 0,5$  мкМ/мин и  $11,0 \pm 0,44$  мкМ/мин ( $p=0,0001$  и  $p=0,00015$ ),

при этом у пациентов 2-й и 3-й групп различие ОТПА оказалось недостоверным ( $p=0,18$ ). Активность плазмينا во всех группах также оказалась значительно повышена относительно здоровых лиц и составила соответственно  $10,9 \pm 0,2$  мкМ/мин,  $12,2 \pm 0,57$  мкМ/мин и  $14,2 \pm 0,20$  мкМ/мин в 1-й, 2-й и 3-й группах. При этом достоверным было различие между больными с эритематозной и буллезной ( $p=0,0095$ ), эритематозной и геморрагической ( $p=0,0001$ ), буллезной и геморрагической ( $p=0,0007$ ) формами заболевания.

Ингибиторная активность компонентов антипротейолитической системы в клинических группах оказалась следующей. В 1-й группе активность  $\alpha$ 1-АТ была выше нормы и составила  $48 \pm 0,94$  ЕД/мл, во 2-й  $64,4 \pm 1,04$  ЕД/мл и в 3-й –  $66,6 \pm 2,51$  ЕД/мл, при том, что у здоровых людей этот показатель составил  $32 \pm 1,78$  ЕД/мл ( $p=0,0002$ ). Анализ показателя между клиническими группами выявил более низкий его уровень при эритематозной форме относительно буллезной ( $p=0,00012$ ) и геморрагической ( $p=0,0001$ ) форм. Различия в активности этого ингибитора при буллезной и геморрагической формах оказались статистически недостоверными ( $p=0,29$ ). В противоположность  $\alpha$ 1-АТ, активность  $\alpha$ 2-МГ у больных рожой оказалась ниже уровня здоровых лиц ( $4,3 \pm 0,08$  ЕД/мл). В 1-й группе она составила  $3,5 \pm 0,07$  ЕД/мл, во 2-й и 3-й соответственно –  $3,1 \pm 0,12$  ЕД/мл и  $2,74 \pm 0,11$  ЕД/мл. Между всеми группами различия  $\alpha$ 2-МГ оказались достоверными ( $p1-2=0,012$ ,  $p2-3=0,02$ ,  $p1-3=0,0001$ ).

Таким образом, в разгаре заболевания наиболее выраженные изменения активности компонентов протеолитической и антипротейолитической активности были выявлены в группе больных с геморрагической формой заболевания, что выразилось в значительном увеличении ОТПА, активности плазмينا,  $\alpha$ 1-АТ и снижении активности  $\alpha$ 2-МГ (табл. 1). При этом обращает на себя внимание повышение активности плазмينا, которое во многих случаях предшествовало присоединению геморрагического компонента у больных с тяжелым течением рожи в данной группе.

Анализ показателей коагулограммы, характеризующих плазменный гемостаз (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, количество фибриногена), показал увеличение АЧТВ у больных с буллезной и геморрагической формами относительно эритематозной. В 1-й группе этот показатель составил  $32,2 \pm 1,02$  сек, в то время как во 2-й и 3-й соответственно –  $36,6 \pm 1,76$  сек. и  $38,2 \pm 1,73$  сек. Показатели 2-й и 3-й групп между собой достоверно не различались ( $p=0,52$ ), в то время как для обеих групп относительно 1-й оказались статистически значимы ( $p1-2=0,03$ ,  $p1-3=0,04$ ). Протромбиновое и тромбиновое время не выходило за пределы нормальных показателей и достоверно не различались между тремя группами. Уровень фибриногена оказался выше нормальных значений ( $2-4$  г/л) и составил в 1-й группе  $6,5 \pm 0,32$  г/л, во 2-й  $6,1 \pm 0,36$  г/л и в 3-й  $7,3 \pm 0,23$  г/л. При этом повышение данного показателя в 3-й группе относительно первых двух оказалось достоверным ( $p1-3=0,03$ ,  $p2-3=0,04$ ). (табл. 2).

Таким образом, наиболее информативными параметрами коагулограммы оказались АЧТВ и уровень фибриногена, достоверно увеличивающиеся у больных с более тяжелым клиническим течением заболевания в буллезной и геморрагической формах. Сочетание повышения уровня фибриногена свыше  $7,0$  г/л и увеличение АЧТВ выше  $36$  сек. можно считать неблагоприятным фактором, свидетельствующем о возможном присоединении гемор-



рагического компонента, осложняющего течение заболевания.

На фоне лечения показатели протеолитической и антипротеолитической активности изменились следующим образом, что отражено в таблице 2. В 1-й группе ОТПА достоверно снизилась относительно первоначального уровня и составила  $6,2 \pm 0,14$  мкМ/мин, что оказалось статистически выше показателя, определенного нами у здоровых лиц. В 2-й и 3-й группах ОТПА существенно снизилась до  $7,4 \pm 0,23$  мкМ/мин и  $8,4 \pm 0,33$  мкМ/мин соответственно, что значительно превышало ее уровень у здоровых лиц. Различия этого показателя между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 1-й и 3-й группами оказались достоверными ( $p_{1-2}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,029$ ,  $p_{1-3}=0,0001$ ). Активность плазмينا во всех группах также достоверно снизилась и составила в группе больных с эритематозной формой заболевания  $8,7 \pm 0,27$  мкМ/мин, что не отличается от показателей здоровых лиц ( $p=0,86$ ). У больных же с буллезной и геморрагической формами заболевания уровень плаз-

мина остался на более высоком уровне, ( $10,3 \pm 0,40$  мкМ/мин и  $11,8 \pm 0,34$  мкМ/мин). Следует отметить, что этот показатель у больных с геморрагической формой рожки достоверно отличался от такового при буллезной форме ( $p=0,007$ ). Уровень  $\alpha 1$ -АТ на фоне лечения снизился в 1-й группе до  $38,5 \pm 1,02$  ЕД/мл, что соответствует нормальному значению, в то время как во 2-й и 3-й группе сохранился на уровне  $45,9 \pm 0,97$  ЕД/мл и  $49,8 \pm 1,65$  ЕД/мл. Статистически у больных с буллезной и геморрагической рожкой этот показатель не отличался. Активность  $\alpha 2$ -МГ в динамике достоверно увеличилась во всех трех группах и достигла в 1-й группе  $4,3 \pm 0,17$  ЕД/мл, во 2-й –  $4,0 \pm 0,19$  ЕД/мл и в 3-й –  $3,5$  ЕД/мл. У больных с эритематозной и буллезной формой заболевания значение этого показателя достоверно не отличалось от такового у здоровых лиц, в то время как при геморрагической рожке показатель остался достоверно ниже как уровня здоровых лиц ( $p=0,0001$ ), так и значений 2-й ( $p=0,012$ ) и 3-й ( $p=0,0004$ ) групп.

Таблица 1

**Изменение компонентов протеолитической и антипротеолитической активности в остром периоде (1) и в динамике заболевания (2) у больных различными формами рожки ( $M \pm m$ )**

Показатели	Здоровые лица		ЭФ* (1-я группа) n = 34	БФ* (2-я группа) n = 24	ГФ* (3-я группа) n = 32	Достоверность различий между группами (p)		
						1-2	2-3	1-3
ОТПА (мкМ/100мл/ мин)	$5,1 \pm 0,15$	1	$8,0 \pm 0,20$	$11,9 \pm 0,50$	$11,0 \pm 0,44$	0,001	0,18	0,001
		2	$6,2 \pm 0,14$	$7,4 \pm 0,23$	$8,38 \pm 0,33$	0,001	0,023	0,001
Плазмин (мкМ/100мл в мин)	$8,8 \pm 0,10$	1	$10,9 \pm 0,20$	$12,2 \pm 0,57$	$14,2 \pm 0,20$	0,019	0,015	0,001
		2	$8,7 \pm 0,27$	$10,3 \pm 0,40$	$11,8 \pm 0,34$	0,003	0,007	0,001
$\alpha 1$ -АТ (ИЕ/мл)	$32 \pm 1,78$	1	$48 \pm 0,94$	$64,4 \pm 1,04$	$66,6 \pm 2,51$	0,001	0,59	0,001
		2	$38,5 \pm 1,02$	$45,9 \pm 0,97$	$49,8 \pm 1,65$	0,001	0,06	0,001
$\alpha 2$ -МГ (ИЕ/мл)	$4,3 \pm 0,08$	1	$3,48 \pm 0,07$	$3,1 \pm 0,12$	$2,74 \pm 0,11$	0,012	0,04	0,001
		2	$4,3 \pm 0,17$	$4,0 \pm 0,19$	$3,5 \pm 0,11$	0,32	0,04	0,004

\*Примечание:

ЭФ – эритематозная форма, БФ – буллезная форма, ГФ – геморрагическая форма

Таблица 2

**Изменение параметров коагулограммы у больных различными формами рожки ( $M \pm m$ )**

Показатель	Норма	ЭФ* (1-я группа) n = 34	БФ* (2-я группа) n = 24	ГФ* (3-я группа) n = 32	Достоверность различий между группами (p).		
					1-2	2-3	1-3
АЧТВ (с)	21-35	$32,2 \pm 1,02$	$36,6 \pm 1,76$	$38,2 \pm 1,73$	0,03	0,52	0,04
Протромбиновое время(с)	14-21	$13,1 \pm 0,34$	$13,4 \pm 0,32$	$13,5 \pm 0,27$	0,52	0,87	0,39
Тромбиновое время (с)	13-20	$14,4 \pm 0,65$	$14,4 \pm 0,33$	$15,2 \pm 0,60$	0,97	0,29	0,39
Фибриноген (г/л)	2-4	$6,5 \pm 0,32$	$6,1 \pm 0,36$	$7,3 \pm 0,23$	0,49	0,03	0,04

\*Примечание:

ЭФ – эритематозная форма, БФ – буллезная форма, ГФ – геморрагическая форма.



Корреляционный анализ выявил умеренную положительную связь между уровнем ОТПА и АЧТВ у больных с буллезной и геморрагической рожей ( $r=0,594$  и  $r=0,600$ ) и слабую связь у больных с эритематозной рожей ( $r=0,240$ ). Взаимосвязь активности плазмينا и АЧТВ оказалась аналогичной – в 1-й группе больных она была слабой, во 2-й и 3-й умеренной.

Достаточно интересными представляются результаты корреляционного анализа активности компонентов протеолитической и антипротеолитической активности.

Так, между ОТПА и активностью  $\alpha 1$ -АТ при эритематозной форме наблюдается слабая положительная связь, а при буллезной и геморрагической – сильная, активность  $\alpha 2$ -МГ также коррелирует с ОТПА, но умеренно отрицательно. Активность плазмينا связана с обоими ингибиторами, причем у больных 2-й группы связь с активностью  $\alpha 1$ -АТ наиболее сильная ( $r=0,862$ ), в то время как в 3-й она умеренная, а в 1-й вообще отсутствует; в случае с  $\alpha 2$ -МГ во всех трех группах наблюдается отрицательная связь, наиболее сильная в 3-й группе ( $r=0,805$ ).

### Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют с значительном увеличении протеолитической активности плазмы крови у больных рожей в остром периоде заболевания. Достаточно логичным представляется усиление процессов протеолиза, что подтверждается увеличением трипсиноподобной активности по мере утяжеления клинической формы заболевания. Свидетельством этому является увеличение данного показателя в группах с более тяжелым клиническим течением, вне зависимости от наличия геморрагического компонента, что подтверждает отсутствие достоверных отличий между 2-й и 3-й группами. Можно предположить, что у больных с эритематозной рожей ОТПА реализуется главным образом за счет активации калликреина и ККС, в то время как в двух других группах значительную роль на формирование этого параметра оказывает активация фибринолитической системы, сопровождающаяся повышением активности плазмينا. Подтверждает эту гипотезу достоверное увеличение активности плазмينا как во 2-й, так и в 3-й группах. Возможно, что увеличение активности плазмينا при эритематозной роже определяется активацией ККС, что является одной из ее функций и носит вполне физиологический характер. В случае буллезных и геморрагических форм плазмин в большей степени зависит от влияния факторов патогенности возбудителя –  $\beta$ -гемолитического стрептококка, одним из которых является стрептокиназа – мощнейший активатор плазминогена с одной стороны и действия тканевого активатора плазминогена, появляющегося при деградации нейтрофилов в процессе фагоцитоза с другой [7]. При этом развитие геморрагического компонента можно рассматривать как срыв адаптационно-регуляторных механизмов, приводящий к развитию осложненных форм рожки на фоне недостаточного иммунного ответа. В определенной степени это подтверждают данные, характеризующие изменения в антипротеолитической системе. Аналогичное ОТПА увеличение активности  $\alpha 1$ -антитрипсина в соответствии с тяжестью патологи-

ческих проявлений можно предположить компенсаторным и направленным на снижение протеолитических процессов во 2-й и 3-й группах. Что подтверждает наличие сильной корреляционной связи между активностью также плазмينا и  $\alpha 1$ -антитрипсина. Данный ингибитор является ведущим в антипротеолитической системе и обеспечивает по разным данным от 75 до 90% трипсинотормозящей активности плазмы, снижая активность тромбина и калликреина [8]. Это подтверждают и обнаруженные нами изменения в коагулограмме, характеризующиеся достоверным удлинением АЧТВ при буллезных и геморрагических формах рожки и связанные с удлинением плазменного этапа гемостаза. Кроме того, из литературных источников известно, что для этих форм рожки характерна секреторная недостаточность тромбоцитов [9], что также характеризуется удлинением АЧТВ и, как следствие, нарушением первого этапа гемостаза. Не менее важным компонентом антипротеолитической системы является  $\alpha 2$ -макроглобулин. Обладая широкой субстратной специфичностью, он может ингибировать большинство протеаз, включая неспецифические, такие как катепсин G, протеазы нейтрофилов, является ингибитором фибринолиза. Согласно литературным данным [10]  $\alpha 2$ -МГ может образовывать в очаге поражения защитный барьер от возбудителя, ограничивая тем самым распространение воспалительного процесса, улучшает реакцию лимфоцитов на специфические и неспецифические иммунные сигналы. Учитывая вышесказанное, вполне логичным представляется тот факт, что наиболее низкой активностью  $\alpha 2$ -МГ оказалась именно в 3-й группе больных, у которых отмечалась наибольшая интенсивность фибринолиза и тяжелая геморрагическая форма заболевания. Этот факт подтверждает и сильная обратная корреляция между активностью плазмينا и  $\alpha 2$ -МГ.

Установленное нами достоверное снижение ОТПА и активности плазмينا в динамике заболевания можно рассматривать как один из критериев нормализации состояния больного, обусловленный уменьшением общих и местных проявлений заболевания и свидетельствующий о восстановлении нормального соотношения компонентов протеолитической активности плазмы. Причиной чему может быть в определенной степени и повышение активности  $\alpha 2$ -МГ.

### Выводы

1. У больных РНК наблюдается достоверное увеличение ОТПА плазмы крови при буллезной и геморрагической формах заболевания, в то время как увеличение активности плазмينا доминирует при геморрагической форме.
2. Активация антипротеолитической системы плазмы крови у больных РНК проявляется увеличением активности  $\alpha 1$ -антитрипсина по мере прогрессирования местных проявлений в очаге и снижением активности  $\alpha 2$ -макроглобулина, наиболее значимым при присоединении геморрагического компонента.
3. Предиктором развития геморрагических форм рожки является увеличение активности плазмينا свыше 13 мкМ/мин на фоне снижения активности  $\alpha 2$ -макроглобулина менее 3,0 ИЕ/мл.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Миноранская Н.С., Бердников Д.С., Сергеева И.В. К анализу клинического течения различных форм рожи // Сибирское мед. обозрение. – 2005. - № 2-3. – С. 56-59.
2. Амбалов Ю. М., Пшеничная Н.Ю., Ахмидинова М.В. Эпидемиологический анализ заболеваемости рожей в г. Ростове-на-Дону // Успехи современного естествознания. - 2004. - №8 - С.62.
3. Еровиченков, А.А. Особенности современной клиники рожи как варианта течения стрептококковой инфекции / А. Еровиченков, Н. Брико, А. Горобченко // Врач. – 2004. – № 2. – С. 32–35.
4. Ратникова, Л.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика рожи на современном этапе / Л.И. Ратникова, А.Н. Жамбурчинова, Н.Н. Лаврентьева // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 74–77.
5. Миноранская Н.С. Рожа. Учебное пособие для послевузовской подготовки врачей. / Миноранская Н.С., Миноранская Е.И., Сарап П.В. – Красноярск: типография КрасГМУ, 2011. – 66 с.
6. Айткулуев Н.С. Клинико-патогенетическое значение показателей калликреин-кининовой системы крови и ЦИК при роже: Дис...канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 1990. - 199с.
7. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов// Биохимия. – 1997. –Т.62, вып. 6. – С. 659-668.
8. Яровая Г.А. Калликреин – кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопросы медицинской химии. – 2001. – 47 (1). – С 20-42.
9. Ратникова Л.И., Дубовикова Т.А. Оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных геморрагическими формами рожи.//Журнал инфектологии. – 2012. – т.4. - №1. – С.53-57.
10. Дубровин С.М., Муромцева А.В., Новикова Л.И. α2-макроглобулин: современное состояние вопроса// Клиническая диагностика. – 2000. – №6. - С.3-7.

ПОСТУПИЛА 21.11.2013

УДК 616.12-008.331.1+616.13-004.6+616.379-008.64[-053.6/7-056.6- 071:616.366/367

Г.Ю. Нагорная<sup>1</sup>, З.И. Микашинович<sup>2</sup>, Т.Д. Коваленко<sup>2</sup>

## МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

*Ростовский государственный медицинский университет,*

*<sup>1</sup>клинико-диагностическая лаборатория*

*<sup>2</sup>кафедра общей и клинической биохимии №1*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: g.nagornaya@inbox.ru*

Цель: оценить частоту встречаемости маркеров метаболического синдрома у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей (ДЖВП), обосновать их значимость как факторов риска данной нозологической синтропии

Материалы и методы: обследовано 50 подростков 13-16 лет. У всех подростков натощак определяли в сыворотке крови содержание глюкозы, мочевой кислоты, холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), концентрацию триглицеридов (ТГ), уровень фактора Виллибранда, уровень кортизола.

Результаты: мономаркеры МС были выявлены у 38 подростков с ЭАГ в сочетании с ДЖВП, что составило 76% от общего числа обследованных подростков.



Заключение: у подростков с ДЖВП уже на ранних этапах формирования ЭАГ выявляются как мономаркеры МС, так и их сочетание.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, дискинезия желчевыводящих путей, подростки, маркеры метаболического синдрома.

G.J. Nagornaya<sup>1</sup>, Z.I. Mikashinowich<sup>2</sup>, T.D. Kovalenko<sup>2</sup>

## METABOLIC SYNDROME MARKERS AT TEENAGERS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION AND GALL BLADDER DYSFUNCTION

Rostov State Medical University,

<sup>1</sup>Clinic-Diagnostic Laboratory

<sup>2</sup>Department of Common and Clinical Biochemistry №1,

29, Nakhichevsky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: g.nagornaya@inbox.ru

Purpose: To estimate the appearance frequency of metabolic syndrome (MS) markers at teenagers with essential arterial hypertension (EAH) and biliary dyskinesia to reveal its importance as risk factors of this nosologic syndrome.

Materials and Methods: 50 teenagers at the age from 13 to 16 years were examined. Level of glucose, uric acid, cholesterol (ChS), ChS of high density lipoproteins (HDL), ChS of low density lipoproteins (LDL) and ChS of very low density lipoproteins (VLDL), concentration of triacylglycerides (TAG), the level of Willibrandt factor, the cortisol level were estimated in the serum of blood of all examined teenagers (on the empty stomach)

Results: Monomarkers of MS were found at 38 teenagers with EAH and biliary dyskinesia, that consisted 76% among all examined teenagers.

Summary: Teenagers with biliary dyskinesia on the early steps of EAH formation had both and monomarkers of MS and their combination.

Key words: essential arterial hypertension, biliary dyskinesia, teenagers, metabolic syndrome marker.

### Введение

В последние годы существенно возрос интерес к изучению сочетанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний - ожирения, дислипидемии, гиперурикемии, гиперандрогении, артериальной гипертензии, а также сниженной толерантности к глюкозе, обусловленной гиперинсулинемией. Сочетание подобных состояний получило название «метаболического синдрома» (МС). Нарушения, объединенные рамками МС, длительное время протекают бессимптомно, часто начинают формироваться в юношеском возрасте задолго до клинической манифестации сахарного диабета II типа, артериальной гипертензии (АГ) и атеросклеротических поражений сосудов.

В настоящее время для диагностики МС у детей и подростков в возрасте 10-16 лет рекомендуется использовать критерии МС для взрослых, разработанные Международной диабетической федерацией (IDF) в 2005 г. и адаптированные для детей и подростков в 2007. Диагноз МС может быть установлен с 10-летнего возраста, если у ребенка или подростка имеют место Абдоминальное ожирение (АО)+2 любых других вышеуказанных компонентов МС [1].

Разумеется, что в детском и подростковом возрасте не все компоненты МС встречаются одновременно. В

связи с этим целесообразно исследовать отдельные признаки МС и их сочетания у подростков с АГ [2].

Проблемы профилактики, совершенствования диагностики и лечения АГ у детей и подростков занимают приоритетное положение в детской кардиологии, в силу того, что АГ регистрируется у 12-18% школьников [3].

Характерно, что структура АГ резко меняется в школьном и особенно в подростковом возрасте, когда уменьшается представленность симптоматической АГ, а на долю эссенциальной (первичной) АГ (ЭАГ) приходится 80-90% случаев заболевания [4].

В свою очередь, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, наиболее частыми из которых являются дисфункциональные расстройства билиарной системы, остаются одной из актуальных проблем педиатрии.

В настоящее время отмечается увеличение распространенности нозологических синдронов у детей, в том числе сочетание ЭАГ и различных форм дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП). Такая нозологическая синтропия является малоизученной по своим ключевым механизмам, которые очевидно связаны с нарушением нейровегетативных регулирующих влияний в организме ребенка, в основе которых лежит запуск на генетическом уровне молекулярных патологических путей.



Цель исследования: оценить частоту встречаемости маркеров МС у подростков с ЭАГ в сочетании с ДЖВП, обосновать их значимость как факторов риска данной нозологической синтропии.

### Материалы и методы

Всего обследовано 50 подростков в возрасте от 13 до 16 лет с диагнозом ЭАГ в сочетании с ДЖВП (основная группа). Из них 28 юношей (56 %) и 22 девушек (44%). Контрольная группа представлена 30 практически здоровыми детьми соответствующего возраста. Больные с вторичными формами АГ в исследование не включались.

Выбор группы подросткового возраста основан на том, что в период гормональной перестройки организма начинают проявляться ранее скрытые заболевания.

Это тот возраст, когда вмешательство в начальный период болезни позволяет избежать его трансформацию в такие социально-значимые заболевания, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет.

Материалом для исследования служила сыворотка крови. У всех подростков натошак определяли в сыворотке крови содержание глюкозы, мочевой кислоты, холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), концентрацию триглицеридов (ТГ) автоматизированными методами на биохимическом анализаторе «Express-plus» («Bayer», Великобритания).

Помимо вышеперечисленных маркеров, мы исследовали уровень фактора Виллибранда в плазме крови. Это связано с тем, что ряд кардиологических школ считают, что нарушение в системе гемостаза и дисфункция эндотелия (ДЭ) играют значимую роль в формировании МС и вправе могут считаться маркерами МС.

Уровень фактора Виллибранда определяли на автоматическом анализаторе гемостаза «ACL-7000», («Instrumentation Laboratory», США) при помощи латексного турбидиметрического анализа.

Исследование уровня кортизола проводили радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов «Иммунотех», Чехия.

Для диагностики избытка массы тела (МТ) и ожирения использовали перцентильные таблицы для соответствующего пола, роста и возраста («Согласованные критерии МС у детей и подростков», изложенные в [2]).

С целью качественной оценки выраженности ожирения использовали индекс массы тела (ИМТ - индекс Кетле, кг/м<sup>2</sup>) и индекс отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) для детей с избытком МТ.

О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по величине t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Результаты представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ( $\bar{X} \pm m$ ). Статистически достоверными считали различия, соответствующие оценке ошибки вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В нашем исследовании подростков с высокой степенью ожирения не было, т. к. из исследования были исключены подростки, имеющие вторичную АГ с гипоталамическим синдромом (нейроэндокринная форма).

При анализе частоты такого фактора, как увеличение массы тела у подростков с ЭАГ, выяснилось, что избыточная масса тела у них встретилась в 39%, а ожирение – в 34%. Таким образом, увеличенная масса тела отмечалась у 73% подростков с ЭАГ. При аналогичном анализе в контрольной группе доля подростков с избыточной массой тела составила 11%, с ожирением – 4% ( $p < 0,01$ ). Индивидуальный анализ показал, что среди девушек с ЭАГ 3 девушки (14 %) имели ИМТ с распределением жира по висцеральному типу, ожирение – 5 девушек с ЭАГ, что составило 23%; среди юношей избыток массы тела с распределением жира по висцеральному типу отмечен у 7 юношей (25%), ожирение имели 3 юноши с ЭАГ, что составило 11%.

Полученные данные убедительно показывают, что наличие избыточной массы тела в детском и подростковом возрасте является значимым фактором риска в развитии АГ.

Известно, что адипоциты вырабатывают большое количество биологически активных веществ, которые влияют на метаболический профиль тканей.

Андройдный тип ожирения формируется в результате развития гиперкортицизма, при котором снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарной зоны к тормозящему влиянию кортизола [5].

В исследованиях ряда авторов продемонстрирована выраженная зависимость степени проявления метаболических нарушений от степени увеличения кортизола плазмы [6].

По данным литературы, нормы кортизола колеблются в пределах 110-580 нг/мл у здоровых мальчиков 11-15 лет и в пределах 265-580 нг/мл у девочек того же возраста.

В нашем исследовании повышенные уровни кортизола отмечались у 32 подростков (18 девушек и 14 юношей) из 50 обследованных, что составило 64%, с максимальным увеличением показателя у девушки 14 лет до 1037 нг/мл.

Сравнение с данными литературы выявило, что повышенные уровни кортизола регистрировали и у здоровых подростков 13-16 лет, что, по-видимому, связано с тем, что у подростков в период полового созревания отмечается резкий всплеск гормональной активности, в том числе отмечается и значительный рост кортизола в сыворотке крови. Так, уровень кортизола, по данным нашего исследования, у подростков основной группы составил  $1001,92 \pm 460,69$  нмоль/л, а в контрольной группе –  $901,46 \pm 420,12$  нмоль/л. ( $p < 0,05$ ).

Для пубертатного периода характерно преобладание гиперсимпатикотонии, при этом кортизол – основной глюкокортикоидный гормон, а именно глюкокортикоидные гормоны способны оказывать существенное влияние на работу сердца и регуляцию артериального давления.

Проведенное исследование показало, что основные показатели липидного обмена у обследованных детей контрольной и основной групп находятся в пределах приведенной в литературе возрастной физиологической нормы. Сравнительный анализ уровня исследуемых аналитов у детей контрольной и основной групп выявил статистически достоверное увеличение содержания холестерина у подростков с АГ на 28,7% ( $p < 0,05$ ). Одновременно тенденцию к увеличению имели показатели содержания ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТАГ, по отношению к уровням аналогичных показателей у подростков контрольной группы (табл. 1).



Однако для характеристики липидного профиля недостаточно определения уровня лишь общего холестерина, так как выявленная гиперхолестеринемия может быть связана с повышением уровня ЛПВП, обладающих антиатерогенными свойствами и, следовательно, не является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Таблица 1.

**Некоторые показатели липидного и углеводного обмена, уровень мочевой кислоты и фактора Виллибранда у подростков с ЭАГ в сочетании с ДЖВП (M±m)**

Показатели	Контрольная группа (20)	Основная группа (20)
Глюкоза, ммоль/л	4,67±0,25	5,03±0,18*
ХС, ммоль/л	3,62 ±0,12	4,66±0,15*
ТАГ, ммоль/л	0,48±0,03	0,53±0,08
ЛПВП, ммоль/л	1,44±0,02	1,41±0,03
ЛПНП, ммоль/л	2,59±0,13	2,69±0,015
ЛПОНП, ммоль/л	0,24±0,02	0,27±0,04
ИА	1,51±0,12	2,30±0,03*
Мочевая кислота, ммоль/л	254,5±11,4	340,2±12,1*
ФВ,%	68,9±2,55	107,5±1,15

\*-достоверность различий между группами  $p < 0,05$  по критерию Стьюдента

При анализе в сыворотке крови уровня ХС липопротеидов основных классов нами было отмечено, что у подростков с АГ регистрируется более низкое значение уровня ХС антиатерогенных ЛПВП, чем в группе контроля, что согласуется с данными других исследователей [7].

Полученные результаты могут объясняться тем, что снижение уровня ХС ЛПВП является универсальным для большинства дислипидотемий (ДЛП), тогда как изменения других фракций переменны и при рассмотрении всей группы больных в целом могут нивелировать друг друга.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии тенденций к атерогенным сдвигам в липидной транспортной системе крови подростков 13-16 лет с АГ, что на данном этапе наблюдений указывает на возможность формирования МС.

Определение МС часто включает нарушенную толерантность к глюкозе или высокий уровень глюкозы натощак. При исследовании углеводного обмена гипергликемия натощак была выявлена в двух случаях, а в целом уровень глюкозы натощак у подростков опытной группы достоверно на 8% ( $p < 0,05$ ) превышал аналогичный показатель подростков группы сравнения (табл. 1).

Согласно проведенному исследованию было установлено, что концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови подростков с ЭАГ в сочетании с ДЖВП в среднем на 34% ( $p < 0,05$ ) превышала уровень аналогичного показателя у детей контрольной группы (табл. 1).

Гиперурикемия была выявлена у 3 девушек с ЭАГ с максимальным увеличением до 511 мм/л при норме для девушек 276 мм/л.

Известна роль мочевой кислоты как антиоксиданта и протектора. При физиологических значениях рН около 99% от общего содержания мочевой кислоты присутствует в форме моновалентного урат-аниона. Существование мочевой кислоты именно в такой форме чрезвычайно важно для реализации ее антиоксидантного действия. Последние данные свидетельствуют, что мочевая кислота является важной частью системы антиоксидантной защиты плазмы крови человека. Ее вклад в общую антиоксидантную плазматическую способность в отношении перекисей составляет 30-65%, а гидроперекисей- 10-15%. В работах W. Waring и соавт. выявлена строгая позитивная корреляция между повышением уровня урата в сыворотке крови и общей величиной ее антиоксидантной способности после назначения 1000 мг мочевой кислоты.

Авторы продемонстрировали, что эффект мочевой кислоты был выше, чем витамина С, и предположили, что значение урата в предотвращении окислительного и опосредованного свободными радикалами повреждения тканей может быть повышено его кратковременным назначением [8].

Известно, что повышенное содержание мочевой кислоты может проявлять себя как нейромедиатор, регулирующий соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов нервной системы, что характеризует гиперурикемию как один из факторов риска, определяющих развитие АГ у человека. Значение этого факта трудно переоценить, поскольку он начинает проявляться значительно раньше гипертонического синдрома на так называемом донозологическом этапе [9].

Кроме того, мембраны эндотелиоцитов несут на себе рецепторы, которые при определенных условиях опосредуют связывание с молекулярными лигандами, цитокинами, тромбином и тромбоцитами, свободно циркулирующими в кровотоке, что может вести к снижению тромборезистентных свойств эндотелиальных клеток. Одним из показателей такой направленности может служить выявленное нами накопление мочевой кислоты, образующейся при деградации нуклеотидов.

Фактор Виллибранда (ФВ) освобождается из эндотелиальных клеток и является маркером их повреждения, выделение его возрастает при повреждении эндотелия.

Согласно данным литературы, дисфункция эндотелия (ДЭ), степень которой определяется уровнем ФВ, не только сопровождает АГ, но и способствует механизмам ее самоподдержания и прогрессирования [10].

ФВ стабилизирует фактор VIII в плазме, играет ключевую роль в процессе адгезии тромбоцитов, связывая субэндотелиальные структуры с рецепторами клеток и, таким образом, отражает начальные этапы нарушений гемостаза.

У подростков с ЭАГ содержание ФВ оказалось существенно (на 35,9%) выше по сравнению со значениями контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Судя по полученным данным, ФВ можно считать одним из чувствительных индикаторов формирования ЭАГ у подростков с ДЖВП и в онтогенезе можно использовать как прогностический маркер ЭАГ. Кроме того, данный показатель можно рассматривать и как один из маркеров МС у этой категории пациентов.

При анализе сочетаний отдельных признаков МС у 1 девушки-подростка с ЭАГ в сочетании с ДЖВП была выявлена следующая комбинация маркеров МС ожире



ние+гиперурикемия+гипергликемия натошак. На этом основании можно полагать, что 1 пациентка с ЭАГ имела сформированный МС уже в юношеском возрасте.

Мономаркеры МС были выявлены у 38 подростков с ЭАГ в сочетании с ДЖВП, что составило 76% от общего числа обследованных подростков.

### Выводы

1. Мономаркеры МС были выявлены у 38 подростков с ЭАГ в сочетании с ДЖВП, что составило 76% от общего числа обследованных подростков.

У подростков уже на ранних стадиях формирования ЭАГ выявляются как мономаркеры МС, так и их сочетание, что свидетельствует о патогенетической роли МС при формировании ЭАГ.

Формирование ЭАГ у подростков с ДЖВП сочетается с изменениями липидного спектра крови атерогенной направленности, повышением содержания в крови

мочевой кислоты, кортизола, уровня ФВ, глюкозы, что связано с нарушением нейровегетативных регулирующих влияний в организме подростка, в основе которых лежит запуск на генетическом уровне молекулярных патологических путей.

Выявление маркеров МС у подростков с ЭАГ и ДЖВП может служить для прогноза заболевания и выделения подростков в группу риска по развитию таких социально-значимых заболеваний, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет на этом этапе онтогенеза.

5. Для выявления маркеров МС в подростковой группе целесообразно использовать комплекс дополнительных лабораторных методов, включающих:

- определение липидного спектра крови;
- определение содержания в крови мочевой кислоты;
- определение уровня кортизола;
- определение уровня ФВ;
- определение концентрации глюкозы в крови

### ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко О.П., Проскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. - М., 2004. - 141с.
2. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. Второй пересмотр. 2-й пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2009. - №8 (4), Приложение 1. - С. 253-288.
3. Плотникова И.В., Т.Е. Сулова, Н.М. Желтоногова и др. Маркеры метаболического синдрома у подростков с артериальной гипертензией // Педиатрия. - 2007. - Т.86, №3. - С.39-43).
4. Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Приложение к Рос. вестн. перинатол. и педиат. Лекция для врачей. - М. 2009.
5. Petrović V., Huxley R., Wu Y. et al. // Hypertension. - 2007. - V.50 - P.991-997.
6. Бупрова М.С. Метаболический синдром: клиника, патогенез, диагностика, подходы к лечению// Рос. Мед. Журнал. - 2001. - Т9, №2. - С.56-61.
7. Landray M. J., Edmunds E., Li-Saw-Hee F. L. et al. Abnormal lowdensity subfraction profile in patients with untreated hypertension //Q.J. Med. -2002. - V.95. - P.165-171
8. W. Warring., Webb D., Maxwell R Systematic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers //J Cardiovasc Pharmacol - 2001. - V.38 (3). - P.365-371.
9. Хохлова О.И., Белогорцева Б.А., Протопопова Г.М. и др. «Особенности метаболизма подростков с артериальной гипертензией» // Российский педиатрический журнал. - 2000. - №4. - С.11
10. Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечнососудистой системы//Украинский ревматологический журнал. - 2000.-№1.-С. 13-18..

ПОСТУПИЛА 20.01.2014

УДК 616-009.7:612.017.1

**В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, В.В. Алексеев, Н.С. Алексеева,  
М.В. Абрамова, В.Е. Николаев**

## АКТИВНОСТЬ ЛИЗОЦИМА ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ У КРЫС МЕСЯЧНОГО ВОЗРАСТА

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра патологической физиологии.*

*Россия, 344022, г.Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: ovsyannikov\_vg@mail.ru*

Цель: изучить активность лизоцима при острой соматической боли у крыс месячного возраста.



Материалы и методы: исследования выполнены на нелинейных белых крысах месячного возраста. Острую соматическую боль 4-5 степени моделировали путем электрокожного раздражения рецепторной зоны корня хвоста. После болевого воздействия животные декапитировались и осуществлялся забор крови для исследования активности лизоцима по нефелометрическому методу.

Результаты: у интактных крыс месячного возраста активность лизоцима, определяемая в сыворотке крови, выше, чем у новорожденных в исходном состоянии.

Выводы: реакция лизоцима на острую соматическую боль у крыс месячного возраста носит фазный характер: его активность вначале возрастает, затем падает и вновь возрастает.

*Ключевые слова:* лизоцим, боль, месячный возраст, врожденный иммунитет.

V.G. Ovsyannikov, A.E. Boychenko, V.V. Alekseev, N.S. Alekseeva,  
M.V. Abramova, V.E. Nikolaev

## ACTIVITY OF LYSOZYME IN THE BLOOD OF MONTH RATS AFTER ACUTE SOMATIC PAIN

*Rostov State Medical University,  
Department of pathological physiology*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: ovsyannikov\_vg@mail.ru*

*Purpose:* to study activity of lysozyme in the blood of month rats after acute somatic pain.

*Materials and methods:* Experiments were conducted on white month non-linear rats. Acute somatic pain (4-5 levels of intensity) was simulated by electrocutaneous stimulation of the receptor zone of the root of the tail. The animals were decapitated and blood sampling was carried out to study the activity of lysozyme by nephelometric method after the acute somatic pain.

*Results:* Lysozyme activity of intact month old rats which determined in the blood serum, is higher than in infants in the initial state.

*Summary:* Lysozyme reaction to acute somatic pain in month old rats has a phase character: its activity increases, decreases and increases again.

*Keywords:* lysozyme, pain, month age, innate immunity.

### Введение

**В**овлечения факторов врожденного иммунитета в ответ на раздражители неантигенной природы в литературе описаны недостаточно [1, 2].

В лаборатории изучения патогенеза боли, возглавляемой профессором Овсянниковым В.Г. (РостГМУ), показано, что уровень лейкоцитов в периферической крови повышается при нанесении болевого раздражения, нарастает фагоцитарная активность лейкоцитов, возрастает их микробицидность [3], приходит в движение система межклеточной регуляции – интерлейкины [4].

Самостоятельный интерес представляет исследование активности лизоцима как фактора врожденного иммунитета при острой соматической боли.

В литературе имеется информация о вовлечении лизоцима в ответ на неспецифические раздражители [5]. Возможно, что боль не явится исключением в этом отношении.

### Материалы и методы

Работа основана на использовании экспериментального материала. Исследования выполнены на 90 половозрелых нелинейных белых крысах самцах. Все экспериментальные животные были разделены на 2 группы: контрольную (15 животных) и экспериментальную (75 животных).

Животным из контрольной группы проводили местное обезболивание рецепторной зоны корня хвоста крыс путем послыоного введения в ткани раствора новокаина 0,5% концентрации.

В соответствии с целями работы, выполнено 6 серий исследований, посвященных изучению особенностей изменения сывороточного лизоцима в норме и при острой соматической боли.

Острую соматическую боль (ОСБ) 4-5 степени интенсивности моделировали путем электрокожного раздражения рецепторной зоны корня хвоста крыс с помощью электростимулятора ЭСУ-2 со следующими параметрами: частота тока – 100 Гц; амплитуда тока – 50 В; длительность импульса – 500 мс; задержка импульса – 2 мс и



время стимуляции – 2 минуты. На основании анализа поведенческих и вегетативных реакций опытных животных оценивали интенсивность болевого раздражения в соответствии с общепринятыми критериями Вальдмана А.В. и Васильева Ю.Н. в модификации Овсянникова В.Г. [6].

После болевого воздействия животные декапитировались через 2, 30, 60, 120 и 180 минут, в соответствии с проводимой серией, и осуществлялся забор крови, которая затем центрифугировалась 20 минут при 1500 оборотах в минуту. Полученную сыворотку использовали для исследования активности лизоцима по нефелометрическому методу в нашей модификации [7].

В этом случае об активности лизоцима судят по изменению степени светопропускания опытной микробной взвеси микрококка по сравнению с исходной.

Все манипуляции с экспериментальными животными проводили в соответствии с Приказом МЗ РФ №267 «Об утверждении правил лабораторной практики» от 19 июня 2003г. и решением экспертного совета Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 2001).

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ EXCEL «MicrosoftOffice 2012Pro», «STATISTICA 6.0». Вычисляли следующие показатели: среднюю арифметическую величину (M), ошибку средней величины (m). Достоверность различий по количественным признакам определяли с помощью критерия Стьюдента (t) для малых выборок, признавая их статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

По прошествии месяца после рождения у крыс активность лизоцима, определяемая в сыворотке крови, воз-

растает относительно прозревших крыс, хотя и не достигает активности новорожденных. По нашим данным активность лизоцима у новорожденных крыс составляет  $0,434 \pm 0,01$  ед., у прозревших крыс -  $0,015 \pm 0,003$  ед., а у крыс месячного возраста -  $0,191 \pm 0,01$  ед.

Нанесение болевого раздражения уже через две минуты приводит к повышению активности изучаемого субстрата. Это выражается в увеличении цифровых значений оптической плотности исследуемой среды -  $0,378 \pm 0,01$  ед. ( $p > 0,01$ ).

Однако уже через 30 минут после болевого воздействия происходит снижение бактериолитической активности лизоцима. Она составляет  $0,113 \pm 0,02$  ед. ( $p < 0,001$ ). Это не только ниже, чем через 2 минуты, но и ниже, чем в контрольной группе.

Минимальных значений активность лизоцима достигла через 1 час после начала эксперимента. Изучаемый показатель равен  $0,047 \pm 0,01$  ед. ( $p < 0,001$ ), что существенно ниже контрольных значений.

Через два часа динамика активности лизоцима приобретает позитивный характер. Бактерицидность достигает  $0,119 \pm 0,03$  ед. ( $p < 0,01$ ).

Но следует иметь ввиду, что прирост не достиг исходных значений и различие с контрольной группой существенно значимо.

Обнаруженная через два часа тенденция к восстановлению активности лизоцима находит свое разрешение через 3 часа после нанесения болевого раздражения животным.

Уровень литической активности лизоцима возрос до  $0,326 \pm 0,03$  ед. ( $p < 0,001$ ). Он превысил активность лизоцима животных контрольной группы и это различие статистически высоко значимо (рис. 1).

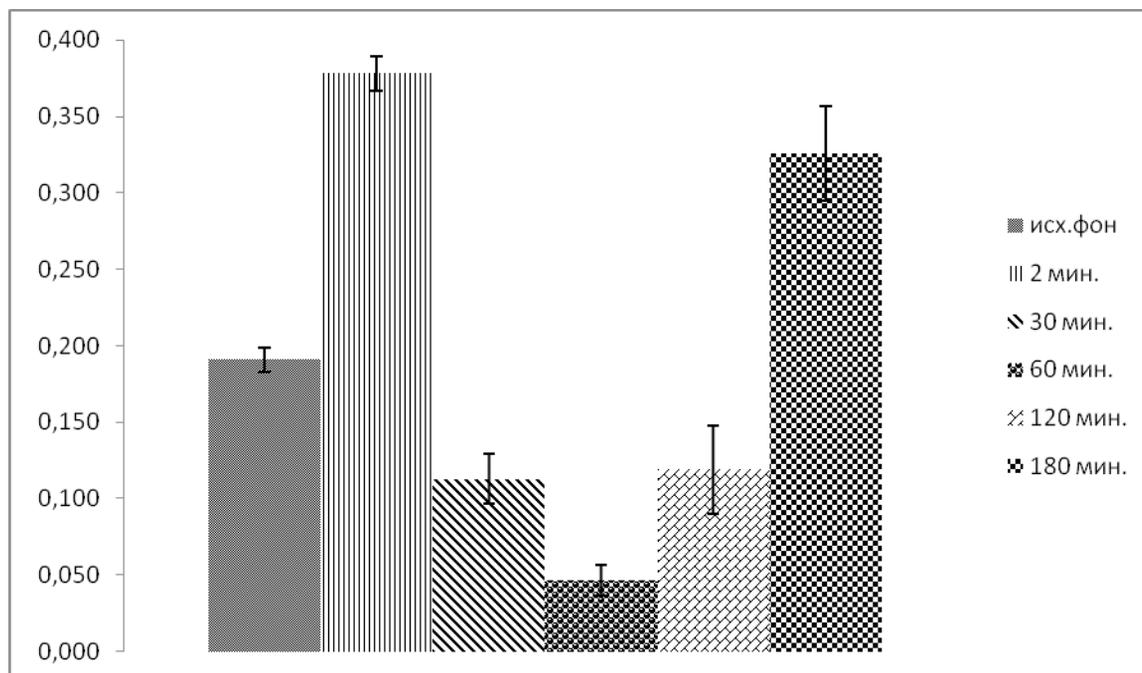


Рис.1. Динамика изменения активности лизоцима у крыс месячного возраста при острой соматической боли



## Обсуждение

Проведенное исследование выявило весьма динамическую картину в реакции лизоцима на острую соматическую боль, характерную именно для этой возрастной группы подопытных животных. Ранее нами было установлено, что у новорожденных и прозревших животных активность лизоцима изменяется незначительно при формировании боли.

У взрослых животных, наоборот, уже через 2 минуты после болевого воздействия активность лизоцима возрастает, через час достигает фоновых значений, затем падает и продолжает оставаться низкой в течение последующих этапов эксперимента [8].

Особенность реакции месячных животных в ее динамичности и двухфазности: через 2 минуты после болевого воздействия активность лизоцима возрастает, но уже через 30 минут показатели активности ниже, чем у животных, включенных в контрольную группу. Это снижение активности усугубляется в динамике эксперимента, а затем сменяется ростом и уже через 3 часа после болевой стимуляции активность лизоцима вновь превышает контрольные значения. Надо полагать, что трансляция

болевого стимула к клеткам-продуцентам вызывает выброс лизоцима и как следствие повышение его активности. Сброс лизоцима сопровождается рефрактерностью клеток, а наработанный лизоцим разрушается [9], чем и объясняется снижение его уровня ниже контрольных значений.

Нельзя пренебрегать и тем фактом, что лизоцим может адсорбироваться на эндотелии сосудов и за счет своего хемотаксического влияния готовит сосудистую стенку к эмиграции лейкоцитов в зону возможного повреждения [10].

Вторая волна повышения активности лизоцима через 3 часа после нанесения болевого раздражения может быть связана с тем, что через 4-6 часов после стимула лизоцим начинает вырабатываться макрофагами.

## Выводы:

У месячных животных система лизоцима вовлекается в долорогенный процесс.

Реакция лизоцима на острую соматическую боль носит фазный характер: его активность возрастает, падает и вновь увеличивается.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. – Томск, 1974. – 206 с.
2. Крыжановский Г.Н. Стресс и иммунитет // Вестник АМН СССР. – 1985. – №8. – С.3-12.
3. Шестопалов А.В., Овсянников В.Г., Алексеева Н.С. Структурно-цитохимические критерии активации нейтрофилов в ответ на острую висцеральную боль // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – №5. – С.148-152.
4. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Николаев В.Е., Ближян М.В., Алексеева Н.А., Бойченко Т.А., Алексеева Н.С., Лабушкина А.В., Абрамова М.В. Цитокиновая активность при заболеваниях сопровождающихся острой болью // Владикавказский медико-биологический вестник. – Т. 8. – Вып. 20-21. – 2011. – С. 35-41.
5. Прияткин С.А. Лизоцим как биохимический показатель секреторной активности нейтрофилов крови при физической нагрузке: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 03.00.04 / С. А. Прияткин. – СПб., 1999. – 16 с.
6. Овсянников В.Г. Очерки патофизиологии боли. – Ростов н/Д.: Цветная печать, 2003. – 159 с.
7. Дорофейчук В.Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом // Лабораторное дело. – 1968. – №1. – С.28.
8. Овсянников В.Г., Шлык С.В., Алексеев В.В., Бойченко А.Е., Ближян, М.В., Алексеева Н.С., Абрамова Н.В. Изменение уровня лизоцима при острой соматической боли у взрослых крыс // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 3. – С.66-68.
9. Hansen N.E., Karle H., Andersen V., Olgaard K. Lysozyme turnover in man // J. Clin. Invest. – 1972. – V, N5. – P. 1146 – 1155.
10. Морозов В.И., Петрова Т.Н. Выявление протеиназ нейтрофилов в скелетных мышцах крыс после мышечной деятельности // Укр. биохим. журн. – 1993. – Т. 605, №4. – С. 40-44.

ПОСТУПИЛА 20.08.2014



**А.В. Рогов<sup>1</sup>, Е.Ф. Левицкий<sup>2</sup>, Р.З. Барабаш<sup>3</sup>, С.Д. Коршунов<sup>1</sup>, Т.Г. Дорошева<sup>1</sup>,  
Е.И. Нечаева<sup>4</sup>, В.К. Пашков<sup>4</sup>**

## **КАТАМНЕЗ БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ ГОРОДА СЕВЕРСКА**

<sup>1</sup>Реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями  
Россия, 636017, Томская область, г. Северск, ул. Транспортная, 90. E-mail: rogovdoctor@gmail.com

<sup>2</sup>Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии  
Россия, 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1.

<sup>3</sup>ООО «Газпром трансгаз Томск», СК «Гармония».  
Россия, 634029, Томск, ул. Фрунзе, 9.

<sup>4</sup>Сибирский государственный медицинский университет  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Цель: оценён катамнез 120 больных спастической формой детского церебрального паралича (ДЦП).

Материалы и методы: изучен акушерско-гинекологический анамнез и реабилитация 120 больных ДЦП со спастической диплегией Закрытого административного территориального образования города Северска.

Результаты: факторы риска у больных ДЦП в Закрытом административно-территориальном образовании города Северска не отличались в сравнении со среднестатистическими данными по РФ.

Заключение: основной причиной инвалидности у обследованных больных ДЦП города Северска явилась экстремально низкая и очень низкая масса а тела, в сочетании с оценкой по шкале Апгар 4-5 баллов и ниже.

Ключевые слова: катамнез, детская инвалидность, детский церебральный паралич, реабилитация.

**A. V. Rogov<sup>1</sup>, E. F. Levickii<sup>2</sup>, R. Z. Barabash<sup>3</sup>, S. D. Korshunov<sup>1</sup>, T. G. Dorosheva<sup>1</sup>,  
Ye. I. Nechayeva<sup>4</sup>, V. K. Pashkov<sup>4</sup>**

## **CATAMNESIS OF PATIENTS WITH INFANTILE CEREBRAL PALSY CITY OF SEVERSK**

<sup>1</sup>The Rehabilitation Center for Children and Teenagers with Limited Opportunities  
90 Transportnaya str., Seversk, Tomsk Region, 636017, Russia. E-mail: rogovdoctor@gmail.com

<sup>2</sup>Tomsk SRI of Balneology and Physiotherapy  
1 Rose Luksemburg str., Tomsk, 634050, Russia.

<sup>3</sup>Gazprom Transgas Tomsk, Garmony.  
9 Frunze st., Tomsk, 634029, Russia.

<sup>4</sup>Siberian State Medical University  
2, Moscowski Trakt, Tomsk, 634050, Russia

Purpose: To evaluate the catamnesis of 120 patients with spastic form of cerebral palsy.

Materials and methods: It was studied obstetric-gynecological anamnesis and rehabilitation of 120 patients with spastic form of cerebral palsy of the closed administrative territorial entity Seversk.

Results: The risk factors of patients with cerebral palsy in Seversk did not differ in comparison with the average data for the Russian Federation.

Summary: The main cause of disability among the examined patients with cerebral palsy of Seversk city was an extremely low and very low body weight, combined with the evaluation on Apgar scale 4-5 points and below.

Keywords: catamnesis, children's disability, cerebral palsy, rehabilitation.



## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, число детей с нарушениями физического и психического развития составляет 13%, всего в мире насчитывается около 200 миллионов детей-инвалидов. Данные официальной статистики и специальных исследований свидетельствуют о прогрессирующем ухудшении состоянии здоровья детского населения. Изучение факторов риска больных детским церебральным параличом (ДЦП) является одной из актуальных задач педиатрии, неврологии, восстановительной медицины. Наиболее значимыми факторами риска развития двигательной недостаточности и формирования ДЦП являются медицинские аборт, привычное невынашивание, длительное бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, хроническая плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты, длительная искусственная вентиляция лёгких, неонатальные судороги, церебральная ишемия, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние, асфиксия [1]. Применение высоких технологий в выхаживании детей очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой (ЭНМТ) тела при рождении привело к значительному снижению летальности. Отдалённые результаты наблюдения показывают рост выраженных психоневрологических нарушений у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Риск развития ДЦП у детей с низкой массой тела при рождении в 6 раз больше, чем у детей с нормальной массой тела. Показано, что риск ДЦП у преждевременно родившихся детей с низкой массой тела обратно пропорционален весу при родах [2]. В настоящее время существует значительный разрыв между высокими технологиями выхаживания недоношенных детей в специализированных стационарах и последующим наблюдением и реабилитацией их в амбулаторно-поликлинической сети и реабилитационных центрах.

Известно, что роль перинатального периода в формировании патологии нервной системы, определяющей качество жизни, велика. Частота перинатальных поражений ЦНС, по данным различных авторов, достигает от 50% до 80%, а процент тяжелых неврологических отклонений составляет от 12% до 32%. Поэтому прогнозирование таких стойких неврологических нарушений, как ДЦП, является актуальной задачей [3].

Полиэтилогичность, мультифакториальность, специфичность патогенеза, взаимовлияние и кумулятивный эффект клинических проявлений при ДЦП повышает значимость прогностических факторов, влияющих на степень ограничения жизнедеятельности больных с ДЦП. При этом необходимо учитывать корреляционную зависимость между массой тела ребёнка, оценкой по шкале Апгар и степенью ограничения жизнедеятельности ребёнка – инвалида в дальнейшем.

Цель - изучить катамнез 120 больных ДЦП, рождённых в Закрытом административно-территориальном образовании города Северска за период с 2000 по 2013 год. Установить корреляционную взаимосвязь между массой тела ребёнка, оценкой по шкале Апгар и степенью ограничения жизнедеятельности больного согласно «Международной номенклатуре ограничений

жизнедеятельности и социальной недостаточности» по категориям: самообслуживание, передвижение, игровая деятельность, ориентация, общение, контроль за своим поведением [4].

## Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации 120 больных ДЦП, посещающих Реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями города Северска. Дополнительную информацию о состоянии здоровья родителей, особенностях течения беременности и акушерско-гинекологический анамнез матерей получен при обработке патронажных карт [5].

- 1 (основную) группу наблюдения составили 60 детей с ДЦП в форме спастической диплегии, ежедневно посещавших Реабилитационный Центр и получавших лечение.

- 2 группу наблюдения (группу сравнения) составили 60 детей с ограниченными возможностями, посещающие Реабилитационный центр амбулаторно (курсами).

Статистическая обработка материала проведена с использованием прикладного программного пакета R-system. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по Z-критерию Манна-Уитни для ненормально распределенных параметров. Использовался корреляционный анализ Спирмена.

## Результаты и обсуждение

У всех больных ДЦП изучен анамнез, результаты клинического осмотра. Обследование включало изучение общего и акушерского статуса матерей и новорожденных, течения беременности и родов родов по 55 параметрам. При анализе анамнестических данных в обеих группах установлены неблагоприятные факторы воздействия в анте- и интранатальном периодах развития. Матери обследованных детей с ДЦП перенесли различные заболевания во время настоящей беременности. Соматические заболевания выявлены у 70,0% матерей, острые респираторные заболевания регистрировали у 55,0% женщин. В 5,0% случаев наблюдали обострение хронической патологии. 6,0% матерей имели резус-отрицательную кровь и у них был резус конфликт.

Неблагоприятное течение беременности и родов у матерей больных детей было отмечено в 87,0% случаев. Предыдущие беременности заканчивались мертворождением в 4,0% случаев или рождением недоношенных детей в 70,0% случаев. Повторные выкидыши, угроза прерывания беременности установлены у 2/3 женщин. В 60,0% зарегистрированы ОРЗ, в 56,0% случаев - гестоз I и II половины беременности. У половины беременных выявлена анемия. Эмоциональные нагрузки (смерть близкого родственника, разрыв семейных отношений) отмечены одинаково часто у матерей обеих групп больных. Большинство родов у матерей наблюдаемых детей были повторными (80,0% в основной и 81,7% в группе сравнения). Преобладали преждевременные роды



(71,6% в 1 и 70,0% в 2 группе) со слабой родовой деятельностью в 50,0% случаев в 1 и 45,0% - в 2 группе.

В интранатальном периоде у детей обеих групп определялись без существенных различий большая частота нарушений родовой деятельности, тугое обвитие пуповины, требовавшие реанимационных мероприятий. Более половины новорожденных имели низкую массу тела. Недоношенность, врожденная патология способствовали переводу детей на раннее искусственное вскармливание. В обеих группах одинаково часто наблюдались дети с низкой и очень низкой массой тела [5].

В обеих группах были нарушены ростовые показатели у 74,0% новорожденных. В сравниваемых группах оценка по шкале Апгар 4-5 баллов и ниже устанавливалась одинаково часто (36,7% и 38,3%). Только 18,0% новорожденных выписывались из роддома в установленные сроки. Остальные переводились в отделение патологии новорожденных. Через месяц выписано из отделения патологии новорожденных 63,0% детей. Получили грудное молоко в первые сутки только 10,0% новорожденных.

Нами проведен корреляционный анализ Спирмена (табл. 1), где достоверно установлена взаимосвязь между массой тела ребёнка с ДЦП, оценкой по шкале Апгар и самой выраженной (третьей) степенью ограничения жизнедеятельности ребёнка с ДЦП по категориям: самообслуживание, передвижение, игровая деятельность, ориентация, общение, контроль за своим поведением.

### Оценка уровня взаимосвязи между показателями массы тела новорожденного по шкале Апгар и степенью ограничения жизнедеятельности

		Степень ограничения жизнедеятельности
масса	Корреляция Спирмена	-0,711
	P	<0,001
	N	120
Апгар	Корреляция Спирмена	-0,896
	P	<0,001
	N	120

При оценке корреляционного анализа Спирмена, нами получена отрицательная корреляция в одном случае среднего уровня (между массой тела новорожденного и третьей степенью ограничения) и высокого уровня (между шкалой Апгар и степенью ограничения). При рождении 30,0% новорожденных 1 группы и 31,7% 2 группы имели низкую и экстремально низкую массу тела.

Выраженность ограничения жизнедеятельности больных ДЦП достоверно зависела от массы ребёнка и оценки по шкале Апгар (рис. 1).

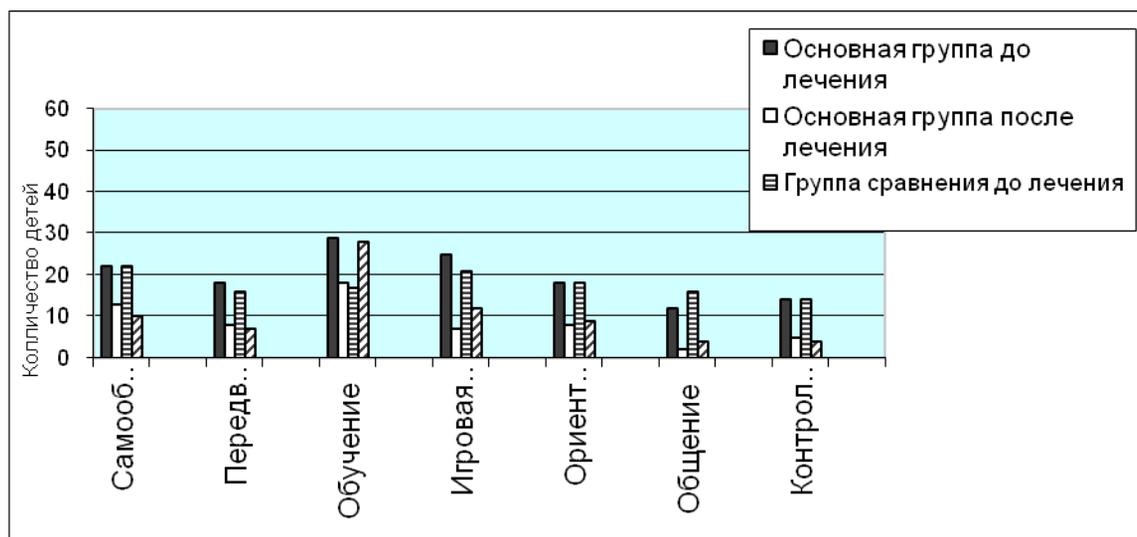


Рисунок 1. Динамика ограничения состояния жизнедеятельности и социальной недостаточности у детей, посещающих Реабилитационный Центр (по третьей степени ограничения).

Факторы риска у больных ДЦП в Закрытом административно-территориальном образовании города Северска не отличались в сравнении со среднестатистическими данными по РФ и проявлялись отягощённым акушерским анамнезом у 87,2% ( $P < 0,05$ ) матерей, патологией интранатального периода в сочетании с низким уровнем дохода семьи у 75,6% ( $P < 0,05$ ) детей, отрицательными

эмоциональными нагрузками в течение беременности у 63,3% ( $P < 0,05$ ), вредными привычками у 29,1% ( $P < 0,05$ ) матерей. Непосредственные и отдалённые результаты реабилитации больных ДЦП с самой выраженной (третьей) степенью ограничения доказали эффективность проводимой терапии в условиях Реабилитационного центра.

**Заключение**

Основной причиной инвалидности у обследованных больных ДЦП города Северска явилась экстремально низкая и очень низкая масса а тела в сочетании с оцен-

кой по шкале Апгар 4-5 баллов и ниже. Успешное выхаживание недоношенных детей должно сопровождаться адекватной этапной терапией с целью обеспечения удовлетворительного качества жизни и предотвращения инвалидности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аналитический обзор состояния и совершенствования реабилитации детей с психоневрологической патологией / Т. Т. Батышева [и др.] // Детская и подростковая реабилитация . - 2012 . - № 2 . - С. 4-15 .
2. Иваницкая И.Н. Детский церебральный паралич (обзор литературы) // Альманах «Исцеление». - М., 1993. - С. 41-65
3. Курносов Ю.В., Мерзлова Н.Б., Батулин В.И., Борис Г.В. Основные причины инвалидности у детей, рождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела в Пермском крае // Современная перинатология: организация, технологии и качество: материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине и VI Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины. - М., 2011.- С.10.
4. Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности (II раздел «Номенклатура нарушений», Минздравмедпром России, Москва, 1995. - 41 с.
5. Факторы риска у больных детским церебральным параличом в форме спастической диплегии // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. Рогов А.В. [и др.]. - 2013. - № 1 (1). - URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/332> (Дата обобщения: 27.12.2013).

ПОСТУПИЛА 07.01.2014

УДК 611.713-053.37

**А.А. Созыкин<sup>1</sup>, А.Н. Кивва<sup>2</sup>, К.А. Новиков<sup>3</sup>**

## **ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ОБЪЕМЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ, СОСТАВЛЯЮЩИХ РУКОЯТКУ ГРУДИНЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

*Ростовский государственный медицинский университет*

*<sup>1</sup>кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,*

*<sup>2</sup>кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии,*

*<sup>3</sup>кафедра детской хирургии и ортопедии*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: [kivva@aaanet.ru](mailto:kivva@aaanet.ru)*

Цель: определение относительных объемов морфологических компонентов, составляющих рукоятку грудины у детей раннего возраста.

Материалы и методы: с помощью метода стереоморфологического морфометрирования были исследованы гистологические препараты рукоятки грудины 5 пациентов раннего возраста, перенесших эзофагопластику.

Результаты: исследование выявило гистотопографические особенности строения передней и задней областей рукоятки грудины.

Заключение: в рукоятке грудины у детей раннего возраста относительный объем морфологических компонентов распределился следующим образом:  $35 \pm 2,7\%$  составляет гиалиновая хрящевая ткань,  $28 \pm 2,6\%$  - костная ретикуло-фиброзная ткань, очаги красного костного мозга -  $16 \pm 1,1\%$  и сосуды микроциркуляторного русла -  $11 \pm 0,9\%$ .

Ключевые слова: морфометрия, рукоятка грудины, дети.



A.A. Sozykin<sup>1</sup>, A.N. Kivva<sup>2</sup>, K.A. Novikov<sup>3</sup>

## RELATIVE VOLUME OF MORPHOLOGICAL COMPONENTS MAKING UP THE MANUBRIUM OF STERNUM IN EARLY CHILDHOOD

Rostov State Medical University

<sup>1</sup>Histology, Cytology and Embryology Department,

<sup>2</sup>Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy,

<sup>3</sup>Department of Pediatric Surgery and Orthopaedics

29 Nakhichevsky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kivva@aanet.ru

Purpose: identification of relative volume of morphological components constituting the manubrium of sternum in early childhood.

Materials and methods: we used stereo morphometry to analyze the histologic specimens from the manubrium of sternum of five infant patients after esophagoplasty.

Results: the study revealed histotopographic peculiarities in the structure of the front and back areas of the manubrium of sternum.

Summary: relative volume of the presternal morphological components in the infants was distributed as follows: 35±2,7% of hyaline cartilage, 28±2,6% coarse-fibered bone tissue, foci of red bone marrow - 16±1,1%, and microcirculatory blood vessels - 11±0,9%.

*Key words:* morphometry, manubrium of sternum, infants.

### Введение

В настоящее время наблюдается рост оперативных вмешательств на грудице [1-3]. В связи с этим актуальным является предпринятое многими авторами дальнейшее всестороннее изучение её строения [4-6]. Однако в доступной литературе мы не обнаружили работ, оценивающих у детей раннего возраста в рукоятке грудицы относительный объем гиалиновой хрящевой ткани, трабекул грубоволокнистой костной ткани, компонентов красного костного мозга и сосудов микроциркуляторного русла. Поэтому целью работы явилось предпринятое нами определение относительного объема морфологических компонентов, составляющих рукоятку грудицы у детей раннего возраста.

### Материалы и методы

Материал исследования - рукоятки грудицы 5 детей в возрасте от 1 до 3 лет, отсеченные при выполнении эзофагопластики по методу, разработанному в клинике детской хирургии РостГМУ [7].

После стандартных методик обезжизивания выполнялась декальцинация, и из блоков исследуемого биологического объекта изготавливались серийные парафиновые срезы (толщина 5-7 мкм) с последующим окрашиванием гематоксилином-эозином. Готовые микропрепараты просматривались и фотографировались

с помощью цифровой камеры – окуляра для микроскопа Levenhuk C510 NG при различных увеличениях.

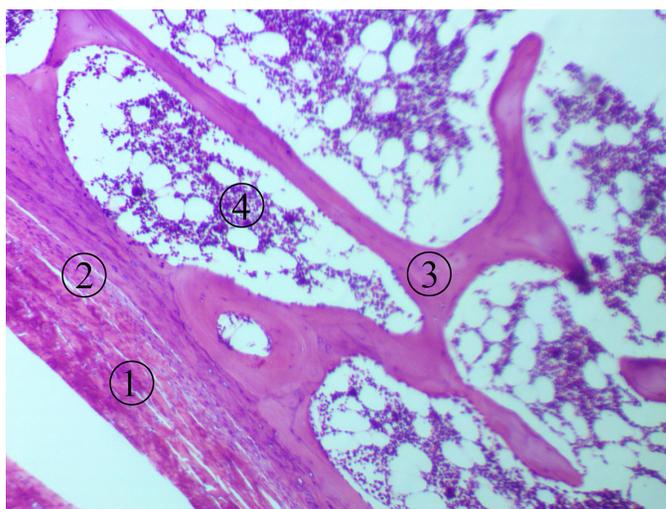
Морфометрическое исследование морфологических компонентов, составляющих рукоятку грудицы, проводилось с помощью метода стереоморфологического морфометрирования [8]. Вычислялся относительный объем, который занимают в рукоятке грудицы межклеточное вещество гиалиновой хрящевой ткани, трабекул грубоволокнистой костной ткани, компоненты красного костного мозга и сосуды микроциркуляторного русла.

### Результаты и обсуждение

Для систематизации описания тканевых компонентов и морфологических процессов, происходящих в рукоятке грудицы, мы считаем целесообразным подразделить её на переднюю и заднюю области.

Проведенное исследование показало, что процессы замещения хрящевой эмбриональной ткани на костную ретикуло-фиброзную (грубоволокнистую) интенсивнее выражены в передней области резецируемой части грудицы (рис.1). По направлению к задней поверхности рукоятки грудицы перихондральное окостенение становится все менее и менее выраженным.

Костная ткань занимает 28±2,6% относительного тканевого объема рукоятки грудицы. С повышением возраста наблюдается тенденцию к увеличению костной ретикуло-фиброзной ткани.

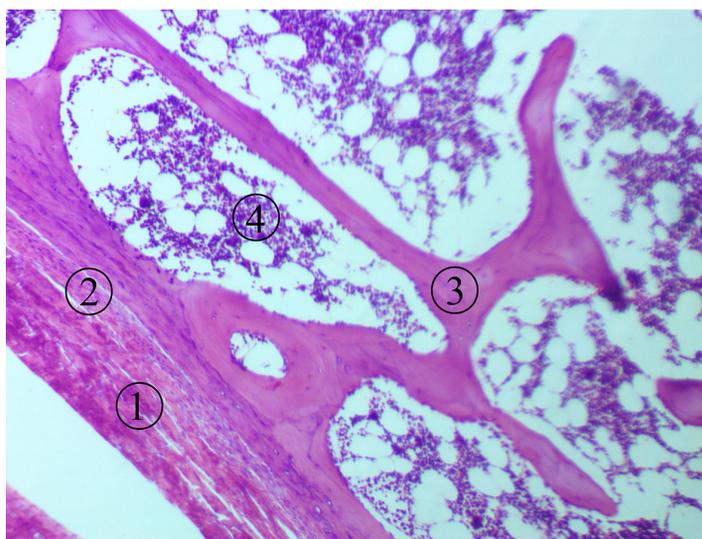


**Рис. 1. Гистологическое строение участка передней области рукоятки грудины.  
Ребенок 1г 8м. Окраска гематоксилином-эозином. Об.х 8.  
1 – мышечные волокна грудино-ключично-сосцевидной мышцы, 2 – надкостница,  
3 – костная трабекула губчатой кости, 4 – красный костный мозг**

Надкостница передней области рукоятки грудины выражена слабо. В задней поверхности надкостницы наблюдаются группы клеток остеогенного происхождения (остеобласты и остециты). Новосформированные и формирующиеся костные трабекулы образуют соединившиеся и не слившиеся дуги и арки, расположенные хаотично и не имеющие четкой ориентации. Выявлялись и целые группы остеокластов, особенно локализованных вдоль так называемого фронта окостенения, что подтверждает их участие в образовании межтрабекулярных полостей. Эти полости заполняются активно пролиферирующими клеточными и межклеточными компонентами красного костного мозга: адипоцитами, ретикулоцитами, кроветворными клетками, основным гелеобразным веществом, синусоидами, ретикулярными волокнами, образующими трехмерную сеть. Относительный объем, занимаемый

компонентами красного костного мозга в рукоятке грудины, составил  $16 \pm 1,1\%$ .

Из тканевых составляющих задней области рукоятки грудины превалирует гиалиновая хрящевая ткань (рис.2). Надкостница, покрывающая заднюю поверхность, несмотря на обширные участки прикрепления мышечных волокон грудино-щитовидной и грудино-подъязычной мышц, практически не выражена. Во внутреннем её слое обнаруживаются активные остеогенные клетки. Межклеточное вещество неоднородно по структуре и представлено в основном минерализующимся эмбриональным гиалиновым хрящом. Он занимает в рукоятке грудины детей раннего возраста относительный объем, равный  $35 \pm 2,7\%$ . С увеличением возраста ребенка отмечается уменьшение гиалиновой хрящевой ткани.



**Рис. 2. Гистологическое строение участка задней области рукоятки грудины.  
Ребенок 2 г. 1м. Окраска гематоксилином-эозином. Об.х 8.  
1 – мышечные волокна грудино-подъязычной и грудино-щитовидной мышц, 2 – гиалиновый хрящ эмбриональной «модели» рукоятки грудины, 3 – формирующаяся костная трабекула, 4 – красный костный мозг**



Костная ткань представлена лишь диффузно рассосредоточенными точками окостенения, трабекулы встречаются редко и окружены остеобластами, единичными остеокластами. Очаги минерализованного хрящевого матрикса выражены слабо. Межтрабекулярные пространства щелевидные и практически не заполнены красным костным мозгом, однако в том, что присутствует, активно протекает процесс кровотока.

На передней и задней областях рукоятки грудины в толще костной ткани симметрично ближе к периферии обнаруживаются немногочисленные неветвящиеся сосуды микроциркуляторного русла, занимающие в целом  $11 \pm 0,9\%$  относительного тканевого объема всей рукоятки.

Остальная часть относительного объема морфологических компонентов рукоятки грудины приходится на клеточные элементы.

### Выводы

1. Среди морфологических компонентов в рукоятке грудины у детей раннего возраста наибольший относительный объем ( $35 \pm 2,7\%$ ) занимает гиалиновая хрящевая ткань, располагающаяся преимущественно в задней области рукоятки грудины.

2. Относительный тканевой объем костной ретикулофиброзной ткани, располагающейся преимущественно в передней области рукоятки грудины, составляет у детей раннего возраста  $28 \pm 2,6\%$ .

3. Очаги красного костного мозга занимают в рукоятке грудины у детей раннего возраста относительный объем  $16 \pm 1,1\%$ .

4. У детей раннего возраста сосуды микроциркуляторного русла в рукоятке грудины, наиболее выражены по её периферии, и их относительный объем равен  $11 \pm 0,9\%$ .

### ЛИТЕРАТУРА

1. Karikari I.O., Powers C.J., Isaacs R.E. Simple method for determining the need for sternotomy/manubriotomy with the anterior approach to the cervicothoracic junction // *Neurosurgery*. - Dec., 2009. - P. 165-171.
2. Luna-Ortiz K., Salcedo-Hernández R. A., Lino-Silva L. S. [et al.] Two cases of sternectomy for bone metastasis due to aggressive variants of thyroid papillary carcinoma // *Int. J. Surg. Case Rep.* - 2013. - No 4. - P. 156– 159.
3. Shuai L., Shao- tao T., Qiangsong T. [et al.] Nuss repair of pectusexcavatum after surgery for congenital heart disease: Experience from a single institution // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - Jan., 2014. - P. 6.
4. Carrier G., Frerchette E., Ugalde P. [et al.] Correlative Anatomy for the Sternum and Ribs, Costovertebral Angle, Chest Wall Muscles and Intercostal Spaces, Thoracic Outlet // *Thorac Surg. Clin.* - 2007. - Vol. 17. - P. 521–528.
5. Rodríguez J. F., Verdugo-Lopez S., Garrido J. M. [et al.] Morphogenesis of the Manubrium of Sternum in Human Embryos: A New Concept // *The Anatomical Record*. - 2013. - Vol. 296. - P. 279–289.
6. Weaver A.A., Schoell S.L., Nguyen C.M. [et al.] Morphometric analysis of variation in the sternum with sex and age // *J Morphol.* - 2014. Jun 17. - P. 43 - 47.
7. Чепурной М.Г., Чепурной Г.И., Кацупеев В.Б. Способ наложения шейного эзофагоколоанастомоза при пластике пищевода у детей: патент РФ на изобретение №. 2438606. Оpubл. 10.01.2012. Бюл.1.
8. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. - М.: Медицина, 1990. - 378 с.с.

ПОСТУПИЛА 30.06.2014



Э.П. Станько<sup>1</sup>, С.А. Игумнов<sup>2,3</sup>

## ШКАЛА ОЦЕНКИ УРОВНЯ ДЕЗАДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТА С ОПИЙНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет  
Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет  
Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. E-mail: Sigumnov67@gmail.com

<sup>3</sup>Государственный институт управления и социальных технологий  
Белорусского государственного университета  
Республика Беларусь, 220004, г. Минск, ул. Обойная, 7.

Цель: разработка и апробации шкалы определения уровня дезадаптации пациентов с опийной зависимостью.

Материалы и методы: на исследовательском материале (264 испытуемых) показаны высокие показатели надежности-согласованности, ретестовой надежности, конвергентной валидности, чувствительности и специфичности методики.

Результаты: шкала является эффективным инструментом в объективной оценке комплексного и сочетанного влияния различных факторов, их роли и информативности на формирование дезадаптации пациентов с опийной зависимостью, определяющих течение и прогноз заболевания.

Заключение: шкала определения уровня дезадаптации пациентов с опийной зависимостью обеспечивает эффективную диагностику уровня их клинико-социального функционирования, установление влияния различных факторов на характер и прогноз заболевания, что позволяет определить объем и направленность профилактических, лечебных и организационных мероприятий.

Ключевые слова: опийная зависимость, дезадаптация, шкала, оценка, надежность, валидность, чувствительность, специфичность.

E.P. Stan,ko<sup>1</sup>, S.A. Igumnov<sup>2,3</sup>

## THE SCALE OF ESTIMATION OF THE LEVEL OF DESADAPTATION OF THE PATIENTS WITH OPIOID DEPENDENCE

<sup>1</sup>Grodno State Medical University  
80 ul. Gorkogo, Grodno 230009, Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University  
83, Dzerzinski Ave, Minsk, 220116, Belarus

<sup>3</sup>State Institute of Management and Social Technologies, Belarusian State University  
7 Oboinaya str, Minsk, 220004, Belarus.

Purpose: The research is devoted to working out and approbation of the scale for defining the level of desadaptation of patients with opioid dependence.

Material and methods: The material under the investigation (264 subjects) shows high indices of validity-coordination, retest validity, convergence validity and the specific character of the methods undertaken.

Results: The scale is an effective instrument in the objective assessment of the complex influence of interconnected factors, their role and informative character in the formation of desadaptation of patients with opioid dependence which influence the course and prediction of the disease.

Summary: The scale for defining the level of desadaptation of patients with opioid dependence which allows diagnosing the level of their clinical and social functioning, defining the impact of various factors on the character and prediction of the disease, which makes it possible to determine the volume and direction of preventive, medical and organization measures.

Keywords: opioid dependence, desadaptation, scale, assessment, validity, sensitivity, specific character.



## Введение

Распространение и доступность наркотических веществ в сочетании с увеличением их употребления способствуют росту наркозависимых пациентов и приводят к выраженным медико-социальным последствиям [1, 2]. Увеличивается число лиц с зависимостью от наркотиков с соматоневрологическими, инфекционными, психическими расстройствами, которые снижают адаптационные возможности пациентов и затрудняют их функционирование в семье и обществе [3, 4]. Меняется социальная ориентация личности потребителя наркотиков, что приводит к его социально-трудовой дезадаптации и криминальному поведению [5, 6]. Особая социальная опасность и тяжелые последствия зависимости от наркотиков при присоединении ВИЧ-инфекции обуславливают постоянное внимание исследователей к этой проблеме [7, 8]. Присоединение ВИЧ-инфекции способствует усилению деградации личности пациентов с опийной зависимостью с нарастанием морально-этического снижения, антисоциальным поведением, увеличением риска суицидального поведения, явлениями стигматизации, самостигматизации и социальной дезадаптации [8].

На сегодняшний день проблема дезадаптации пациентов с опийной зависимостью (ПОЗ), поиска методик для ее измерения, характеризующихся удовлетворительными психометрическими свойствами, является одной из наиболее сложных и актуальных. Причины повышенного внимания исследователей к дезадаптации ПОЗ связаны с попытками определить их адаптивные способности к адекватному пониманию своего поведения и других людей, к участию в различных видах социальной активности. Наименее разработанной является объективная оценка комплексного и сочетанного влияния различных факторов, их роли и информативности на формирование дезадаптации ПОЗ. В современных исследованиях недостаточно освещена проблема изучения клинко-социальных характеристик ПОЗ с целью определения объема и направленности лечебных мероприятий, прогнозирования комплаенса в лечебном процессе, вероятности возникновения рецидива в зависимости от глубины дезадаптации.

Знание прогностически благоприятных и неблагоприятных для лечебного и реабилитационного процессов особенностей функционирования ПОЗ позволяет точнее оценить уровень их дезадаптации и подобрать более адекватные методы терапии, целенаправленно повышать уровень мотивации, приверженности к лечению, создавать более эффективные лечебные и реабилитационные программы [9]. В каждом конкретном случае эти особенности формируют социально дезадаптивную модель поведения ПОЗ, диагностика которой позволяет определить объем лечебных мероприятий в зависимости от глубины их дезадаптации и обосновать тактику ведения [10]. Недостаточная научная разработанность и высокая медико-социальная значимость проблемы дезадаптации ПОЗ, проявляющейся в их поведении, состояниях и особенностях характера, преломленных условиями заболевания, научная и практическая значимость разработки инструмента объективной оценки уровня дезадаптации ПОЗ определяют актуальность настоящего исследования.

Цель: разработка и апробации шкалы определения

уровня дезадаптации пациентов с опийной зависимостью.

## Материалы и методы

Шкала определения уровня дезадаптации (ШОУД) ПОЗ разрабатывалась в соответствии с общепринятым алгоритмом процесса разработки и психометрической проверки психодиагностических методик.

В апробации методики приняли участие 264 испытуемых, из них 164 мужчины и 100 женщин. Основная выборка была представлена 214 пациентами с опийной зависимостью, проходивших лечение в государственных наркологических учреждениях здравоохранения Республики Беларусь. Выборка респондентов включала 2 группы: ВИЧ-позитивные пациенты с опийной зависимостью (ВПОЗ) – 88 (41,1%) и ВИЧ-негативные пациенты с опийной зависимостью (ВНПОЗ) – 126 (58,9%). Средний возраст обследованных составил  $30,9 \pm 5,5$  лет. Из них лица мужского пола составили 144 (67,3%), женского – 70 (32,7%). В контрольную группу для получения сравнительных данных вошли 50 студентов в возрасте от 23 до 30 лет (30 женщин и 20 мужчин). Базами исследования являлись УО «Гродненский государственный медицинский университет», УО «Белорусский государственный медицинский университет», УЗ «Гродненский клинический центр «Психиатрия-наркология», УЗ «Гомельский областной наркологический диспансер», ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» (ГУ «РНПЦ психического здоровья»), УЗ «Пинская центральная поликлиника», филиал «Межрайонный наркологический диспансер».

Проведение исследования, в том числе верификация болезненного состояния (нозологическая диагностика), осуществлялось по разработанному исследовательскому протоколу в соответствии с диагностическим алгоритмом и критериями международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) с заполнением пакета исследовательской документации на каждый случай исследования. Критерии включения: наличие трех и более признаков зависимости от наркотиков, указанных в МКБ-10, с длительностью проявлений не менее одного месяца; возраст старше 18 лет; инъекционное употребление наркотиков в течение 30 дней и более до начала исследования; наличия ВИЧ-инфицирования (или ВИЧ-негативности в контроле наркозависимых); добровольное (информированное) согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом ГУ «РНПЦ психического здоровья». Критерии исключения: наличие остро протекающих психических заболеваний (острое полиморфное психическое расстройство и др.); признаки хронического психического расстройства, не связанного с синдромом наркотической зависимости (шизофрения, биполярное аффективное расстройство и др.); существенный когнитивный дефицит; отказ от участия в исследовании.

Среди обследованных преобладали лица со средним и средним специальным образованием. Большинство из ВПОЗ были рабочими, по сравнению с пациентами с опийной зависимостью без ВИЧ-инфекции чаще не имели профессии, нередко меняли места работы либо были заняты на временной работе. Большинство ПОЗ не имели собственной семьи, а из тех, кто проживал в семье, характеризовали семейную обстановку как конфликт-



ную с напряженными отношениями, негативным психологическим климатом, приводящим к дезорганизации семейной жизни. Первые пробы наркотиков отмечались в возрасте 15-16 лет. Основным способом употребления наркотиков был инъекционный. Длительность систематической наркотизации у 57,4% ПОЗ составляет более 10 лет, у 27,9% – от 5 до 10 лет. Из перенесенных заболеваний 69,5% респондентов отметили вирусный гепатит С; 8,5% – вирусный гепатит В; 9,3% – вирусный гепатит С+В; 10,6% – инфекции, передаваемые половым путем; 35,6% – черепно-мозговые травмы; 2,4% – эпилептические припадки. Личностные изменения с психопатоподобными расстройствами и морально-этическим снижением были выявлены практически у всех пациентов.

Перечень пунктов ШОУД разрабатывался экспертами на основании опыта их клинической работы и имеющихся публикаций в данной области, соответствующих принципам доказательной медицины. Изучение и сравнительный анализ медико-социальных характеристик испытуемых позволил выделить признаки, способствующие формированию дезадаптивных форм поведения у ПОЗ. Изначально исследовалась частота встречаемости каждого из выделенных признаков среди испытуемых. Выбор признаков определялся таким образом, чтобы ШОУД отражала 3 основные области функционирования: социальную, клиническую и психологическую, представленную личностными характеристиками, определяющие особенности поведения ПОЗ. Из общего количества признаков выбраны 36 высокоспецифичных признаков с наибольшей частотой повторяемости в общей выборке, которые сформировали 36 пунктов ШОУД. Варианты согласия или несогласия испытуемого с утверждениями каждого из 36 пунктов шкалы представлены в виде дифференциации признака с использованием для оценки 4 – балльной градации тяжести выделенных признаков (от 0 до 3 баллов): 0 баллов – отсутствие признака, 1 балл – признак незначительно выражен, 2 балла – средняя выраженность признака, 3 балла – значительная выраженность признака. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартных пакетов статистических программ SPSS 17.0 и Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q), обеспечивающих надлежащую точность вычислений. С целью проверки конкурентной

валидности ШОУД использовалась шкала оценки социального функционирования (ШОСФ), которая предназначена для оценки социального функционирования у пациентов с синдромом зависимости.

### Результаты и обсуждение

При реализации лечебных программ для ПОЗ важным является выделение специалистом целевой группы пациентов, которые готовы эффективно работать в формате интенсивных лечебно-реабилитационных технологий. В связи с этим необходимо иметь представление об уровне дезадаптации ПОЗ, который может служить индикатором тяжелого течения заболевания, низкой чувствительности и ригидности ПОЗ к лечебным и реабилитационным мероприятиям.

Под дезадаптацией (лат. de(s) + adaptatio – приспособление) понимается нарушение приспособления организма к меняющимся условиям среды, взаимодействия со средой, несоответствие потребностей личности требованиям социальной среды, приводящее к изменению и/или прекращению усвоения норм и ценностей среды, нарушению физиологического функционирования, изменению форм поведения и развитию патологических процессов. По структуре дезадаптации можно судить о векторе движения коморбидной патологии – аддиктивном (клинические особенности), социальном снижении (социальные факторы) или нравственно-этическом снижении (психологические факторы).

В связи с недостатком психометрически обоснованных инструментальных средств диагностики уровня дезадаптации ПОЗ нами предпринята попытка создания ШОУД. Структуру методики образуют три субшкалы (социальное поведение, клинические и психологические особенности), содержание которых отражено в таблице 1.

Проверка надежности методики. Показатель надежности характеризует точность теста как измерительного инструмента, отражает согласованность выборки содержания. Надёжность по внутренней согласованности проверялась с помощью коэффициента  $\alpha$  Кронбаха. Для расчета коэффициента  $\alpha$  Кронбаха анализу подвергнуты показатели, полученные в результате тестирования заключительной версии ШОУД (таблица 1).

Таблица 1.

Характеристика анализируемых показателей для расчета коэффициента  $\alpha$  Кронбаха

СОДЕРЖАНИЕ	N	Mean	$\delta$	$\delta^2$
1	2	3	4	5
Профессиональная деятельность	264	1,43561	1,13852	1,29623
Отношение к работе, учебе	264	1,16288	0,88071	0,77565
Образование	264	1,32576	0,78480	0,61591
Семейное положение	264	1,06439	1,00928	1,01865
Семейные отношения	264	1,16288	0,77016	0,59315
Материальное положение	264	1,28409	0,76941	0,59199
Семейное воспитание	264	1,33712	0,93312	0,87071
Успеваемость в учебном заведении	264	1,36364	0,82520	0,68096
Интересы, потребности, увлечения	264	1,41288	0,94727	0,89732



1	2	3	4	5
Социальные контакты	264	1,19697	0,79389	0,63026
Противоправная активность	264	1,68182	1,14579	1,31283
Внешний вид, самообслуживание	264	0,83712	0,58497	0,34219
Сумма субшкалы	-	-	-	9,62585
Суммарный показатель субшкалы «Социальное поведение»	264	15,26515	8,20448	67,31349
Наследственная отягощенность	264	0,24242	0,57345	0,32884
Психофизическое развитие	264	0,55682	1,08068	1,16787
Перенесенные вредности	263	1,07605	1,07802	1,16213
Заболевания в период наркотизации	264	1,67045	0,97561	0,95181
Осложнения при приеме наркотиков	264	0,92045	0,60205	0,36246
Синдром зависимости, стадии	264	1,88258	1,01202	1,02418
Ремиссия	264	1,99621	1,10477	1,22052
Возраст начала приема наркотиков	264	0,66667	0,88646	0,78581
Длительность приема наркотика	264	2,34091	1,16886	1,36623
Способ введения наркотика	264	2,06061	1,10483	1,22065
Характер употребления наркотиков	264	1,17424	1,00187	1,00374
Влечение к приему наркотиков	264	1,54545	1,16908	1,36675
Выраженность синдрома отмены	264	1,69318	0,88534	0,78383
Длительность синдрома отмены	264	1,64773	0,82323	0,67771
Форма синдрома отмены	264	1,71212	1,17987	1,39209
Выраженность постабстинентных расстройств	264	1,28409	0,77433	0,59959
Длительность постабстинентных расстройств	264	0,93561	0,56483	0,31903
Передозировка на фоне интоксикации	264	0,55303	0,54896	0,30136
Суицидальные мысли, действия	264	0,31818	0,46666	0,21777
Ведущий мотив, цель лечения	264	1,45833	0,95834	0,91842
Критика	264	1,39015	0,81994	0,67230
Сумма субшкалы	-	-	-	17,84309
Суммарный показатель субшкалы «Клинические особенности»	264	27,12121	13,66243	186,66199
Когнитивные особенности	264	1,06061	0,73746	0,54385
Аффективные особенности	264	1,29924	0,76362	0,58312
Психологические особенности	264	1,04924	0,75107	0,56411
Сумма субшкалы	-	-	-	1,69108
Суммарный показатель субшкалы «Психологические особенности»	264	3,40909	2,03750	4,15141
Сумма общая	-	-	-	29,16002
Интегральный показатель ШОУД	264	45,79545	22,77088	518,51298

Таблица 2.

На основании полученных результатов рассчитан коэффициент  $\alpha$  Кронбаха, который отражает величину надежности методики:

$$\alpha_{\text{Кронбаха}} = \frac{N}{N-1} \left( \frac{\sigma^2 x - \sum_{i=1}^N \sigma^2 y_i}{\sigma^2 x} \right) = \frac{264}{264-1} \left( \frac{518,51 - 29,16}{518,51} \right) = 0,95 ;$$

где,  $N$  – количество заданий теста;  $\sigma^2 x$  – дисперсия результатов всех тестирований;  $\sigma^2 y_i$  – дисперсия результатов по каждому заданию из  $N$ .

Надежность-согласованность ( $\alpha$  Кронбаха) методики в целом, как показал расчет, высока и составляет 0,95. Надежность-согласованность отдельных субшкал ШОУД также высока и варьирует от 0,85 до 0,91 (таблица 2).

#### Показатели надежности субшкал (коэффициент $\alpha$ Кронбаха) ШОУД

СУММАРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СУБШКАЛ	Количество пунктов в шкале	Коэффициент $\alpha$ Кронбаха
Социальное поведение	12	0,86
Клинические особенности	21	0,91
Психологические особенности	3	0,85
Интегральный показатель ШОУД	36	0,95



Как видно из таблицы 2, субшкалы ШОУД демонстрируют высокую надежность методики. Величина коэффициента  $\alpha$  Кронбаха субшкал и методики в целом указывает на то, что шкала определения уровня дезадаптации обладает внутренней согласованностью.

Корреляции субшкал методики. Для определения степени однородности состава заданий субшкал с точки зрения измеряемого качества исследовалась выраженность корреляционных связей между значениями субшкал и интегральным показателем ШОУД. Каждая субшкала представляет собой выборку из совокупности заданий, уровень корреляционной связи между заданиями субшкал указывает на степень их внутренней согласованности. Характеристика корреляционных связей по силе и направленности между значениями субшкал методики показывает, что они значимо положительно коррелируют между собой ( $r = 0,62 - 0,81$ ;  $p < 10^{-16}$ ). Степень корреляционных взаимосвязей между изучаемыми показателями разная, но статистически значимая, что свидетельствует о высокой прогностической способности выделенных показателей. Наиболее высоки корреляции между значениями субшкал и интегральным показателем методики, что подтверждает роль изучаемых факторов в формировании дезадаптации и степени ее выраженности. Субшкала «Социальное поведение» («СП») наиболее тесно связана с субшкалой «Психологические особенности» («ПО»), что свидетельствует о выраженном влиянии личностных особенностей ПОЗ на уровень их социального функционирования.

Тест-ретестовая надежность. Характеристикой ретестовой надежности является коэффициент корреляции,

который определяется между результатами двух тестирований и носит название коэффициента ретестовой надежности. Результаты первого и повторного тестирования друг от друга значимо не отличаются ни по одной из субшкал методики, то есть при повторном тестировании одной и той же выборки ПОЗ по всем показателям получены близкие результаты. Обе оценки значимо положительно коррелируют друг с другом, причем коэффициент корреляции составляет для разных субшкал 0,89 – 0,98

Как видно из полученных данных, высокие значения коэффициента ретестовой надежности с высокой статистической значимостью для разных субшкал методики свидетельствуют об устойчивости результатов, полученных при использовании ШОУД и их независимости от интервьюера и места исследования.

Оценка конкурентной валидности. Одним из способов валидизации по критерию является соотнесение данных ШОУД с близким по содержанию существующим тестом. Оценка валидности определялась с помощью корреляционного анализа результатов выполнения ШОУД и ШОСФ. Значения коэффициентов корреляции между результатами тестирования с использованием ШОУД и близкой по содержанию ШОСФ колебалась в пределах 0,55 – 0,65, что указывает на хорошую согласованность и, в то же время, на отсутствие дублирования уже имеющейся ШОСФ. Следует отметить, что по сравнению с ШОСФ, ШОУД способна более тонко и детально представлять измеряемое содержание. Подтверждением валидности ШОУД являются результаты сравнительной оценки уровня дезадаптации ВПОЗ и ВНПОЗ (таблица 3).

Таблица 3.

Сравнение результатов исследования ВПОЗ и ВНПОЗ с помощью ШОУД

СУММАРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУБШКАЛ	ВНПОЗ (n=126)			ВПОЗ (n=88)			Достоверность различий (P)
	Median	Q25	Q75	Median	Q25	Q75	
Социальное поведение	18,0	14,0	22,0	20,0	16,0	24,0	0,004
Клинические особенности	33,0	30,0	35,0	35,0	33,0	38,0	0,0000001
Психологические особенности	4,0	3,0	5,0	4,0	3,0	6,0	0,003
Интегральный показатель ШОУД	54,0	48,0	60,0	60,5	55,0	64,5	0,000002

Как видно из таблицы 3, более высокие значения субшкал «СП» и «КО» и интегрального показателя методики характерны для ВПОЗ по сравнению с ВНПОЗ. Это указывает на более глубокий уровень дезадаптации ВПОЗ, свидетельствует о низком комплаенсе в лечебном процессе, высокой вероятности возникновения рецидива и потребности в большем объеме лечебных мероприятий. Таким образом, результаты исследования подтверждают диагностическую ценность ШОУД.

Оценка эффективности методики с помощью ROC-анализа. Одним из средств оценки эффективности диагностической методики является ROC-анализ, позволяющий построить зависимость числа верно диагностированных положительных случаев от числа неверно

диагностированных отрицательных случаев и выбрать оптимальное значение порога отсека, разделяющего классы. Оптимальным считают значение порога отсека, которое дает наибольшую точность разделения на классы и соответствует точке на ROC-кривой с максимальным значением чувствительности при минимальном проценте ложноположительных результатов либо максимально удаленной от диагонали точке. Для получения численного значения дифференциально-диагностической значимости теста используется показатель AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой. С целью изучения возможности проводить дифференциальный диагноз по величине интегрального показателя построенная ROC-кривая с параметрами, отраженными в таблице 4.



Параметры построения характеристической кривой ШОУД

ПЛОЩАДЬ ПОД КРИВОЙ					
Тестовые переменные	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ШОУД	1,000	0,0001	< 0,00001	1,000	1,000

Как видно из таблицы 4, площадь под характеристической кривой соответствует площади квадрата, то есть статистически значимо превышает площадь под диагональю, равную 0,5, указывая тем самым на высокую диагностическую способность ШОУД в определении уровня дезадаптации. Диагональ соответствует полной неразличимости дезадаптации у ПОЗ и служит контролем по отношению к диагностическому тесту.

Получив доказательства способности ШОУД в определении уровня дезадаптации, мы попытались найти точку отсечения – значение для шкалы, которое с наибольшей долей вероятности служит границей, разделяющей адаптированных и дезадаптированных ПОЗ. Результаты анализа показали, что оптимальное значение исследуемой переменной (точка отсечения) составляет 16,0 баллов (чувствительность = 100%, специфичность = 100%), то есть при результате тестирования, превышающем 16,0 баллов, можно с высокой точностью надежно диагностировать нарушение адаптации у ПОЗ. Таким образом, результаты ROC-анализа демонстрируют высокую информационную ценность методики в оценке уровня дезадаптации ПОЗ.

### Заключение

Проведенные психометрические мероприятия показа-

ли, что методика является надежным и валидным инструментом, результаты исследования качеств которого соответствуют требованиям, предъявляемым в настоящее время к психологическим измерительным инструментам. Использование шкалы в повседневной работе позволит врачам определять направленность лечебных мероприятий в зависимости от уровня дезадаптации ПОЗ, предвидеть результаты терапии и прогнозировать исход заболевания. Методика внедряется в лечебно-диагностический процесс ведущих медицинских учреждений Республики Беларусь, специализирующихся в области лечения наркотической зависимости (УЗ «Гродненский клинический центр «Психиатрия-наркология», УЗ «Гомельский областной наркологический диспансер», ГУ «РНПЦ психического здоровья»), а также в структуру комплексных реабилитационных программ, разрабатываемых и внедряемых в Клинике «Rehab Family», функционирующей под эгидой Некоммерческого Фонда социальных программ Э.Сагалаева (Москва, Российская Федерация). Заложенные в основу шкалы значимые прогностические признаки позволяют считать ШОУД высокоспецифичным клиническим инструментом объективной оценки уровня клинко-социального функционирования пациентов с опийной зависимостью.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Наркопотребление и незаконный оборот наркотиков в Республике Беларусь в 2010 году / В.В. Лелевич [и др.]. – Минск: ООО «Полиграф», 2012. – 141 с.
2. Правонарушения в Республике Беларусь / Национальный статистический комитет Республики Беларусь; редкол.: В.И. Зиновский [и др.] – Минск: Информационно-вычислительный центр Национального статистического комитета Республики Беларусь, 2013. – 173 с.
3. Вешнева, С.А. Клинико-психопатологические, личностные и социальные особенности больных опийной наркоманией / С.А. Вешнева, Р.В. Бисалиев // Наркология. – 2008. – № 2. – С. 78-84.
4. Беспалова, Л.Ю. Психические расстройства у ВИЧ-инфицированных с опийной зависимостью / Л.Ю. Беспалова // Наука и здравоохранение. – 2010 – №4. – С. 104-106.
5. Козлов, А.А. «Наркоманическая» личность / А.А. Козлов, М.Л. Рохлина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2002. – № 7. – С. 23-27.
6. Деревянко, О.И. Преморбидные, клинко-психопатологические, личностные и социальные особенности больных опийной наркоманией / О.И. Деревянко // Гигиена труда и медицинская экология. – 2011. – № 1. – С. 105-112.
7. Социально-демографические характеристики и медико-социальные проблемы потребителей наркотических веществ, проживающих на территории Волгограда / Т.Л. Яцышина [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2005. – № 3. – С. 37-39.
8. Беляков, Н.А. ВИЧ – Медико-социальная помощь. Руководство для специалистов / Н.А. Беляков. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 356 с.
9. Оруджев, Н.Я. Медико-социальная характеристика и адаптация лиц, употребляющих наркотики // Журнал неврологии и психиатрии. – 2002. – № 3. – С. 59-64.
10. Игумнов, С.А. Диагностика уровня дезадаптации потребителей инъекционных наркотиков: Практическое пособие / С.А. Игумнов, Э.П. Станько, А.П. Гелда. – Минск: Профессиональные издания, 2012. – 32 с.



В.Г. Трепель, М.А. Шишов

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Территориальный орган Росздравнадзора по Ростовской области  
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. Ченцова, 71/63 «б». E-mail: rostmedpravo@rambler.ru*

Цель: сравнение показателей и структуры младенческой смертности в России и Ростовской области, а также установление общих принципов построения системы внутреннего контроля, направленного на совершенствование организации медицинской помощи детям первого года жизни при хирургических заболеваниях.

Материалы и методы: проведен мониторинг показателей младенческой смертности, указанных в официальных документах органов исполнительной власти, а также выполнен анализ нормативно-правовых актов.

Результаты: показатели Ростовской области за последние 8 лет выше среднероссийских, при этом «волнообразный» характер «кривой младенческой смертности» указывает на необходимость совершенствования организационных мероприятий, направленных на снижение смертности детей, в связи с чем выделены актуальные для медицинской организации обязательные составляющие внутреннего контроля.

Заключение: снижение младенческой смертности может быть обеспечено за счет построения системы внутреннего контроля на уровне медицинской организации, содержащей такой компонент как контроль медицинской помощи, оказанной детям первого года жизни при хирургических заболеваниях, обусловленных пороками и аномалиями развития.

*Ключевые слова:* контроль качества и безопасности медицинской деятельности, младенческая смертность.

V.G. Trepel, M.A. Shishov

## IMPROVEMENT OF THE CHILD CARE FIRST YEAR OF LIFE IN SURGICAL DISEASES

*Roszdraznadzor regional office in the Rostov region  
71/63B Chencova str., Rostov-on-Don, 344037, Russia. E-mail: rostmedpravo@rambler.ru*

Purpose: To compare the performance and structure of infant mortality in Russia and Rostov region, as well as the establishment of the general principles of the system of internal controls designed to improve the organization of medical care for children of the first year of life in surgical diseases.

Materials and methods: The infant mortality rate specified in the official documents of the executive authorities was monitored, as well as the analysis of legal acts.

Results: The performance of the Rostov region for the last 8 years above the national average, while the «wavy» character «infant mortality curve» refers to the need to improve organizational measures aimed at reducing child mortality, and therefore the actual allocated for medical organization obligatory components of internal control.

Summary: The decline in infant mortality can be achieved by constructing a system of internal control at the level of the medical organization comprising such components as the control of health care provided for children of the first year of life in surgical diseases caused by defects and developmental abnormalities.

*Key words:* quality and safety of medical practice, infant mortality.



## Введение

**П**роблема совершенствования организации медицинской помощи детям первого года жизни не теряет свою актуальность на протяжении последних десятилетий, неоднократно она затрагивалась и Президентом Российской Федерации. В настоящее время, в Российской Федерации действует «Национальная стратегия действий в интересах детей на 2012 - 2017 годы» [1], предусматривающая положения о сохранении здоровья каждого ребенка и необходимости принятия мер, направленных на снижение младенческой и детской смертности. Вопрос младенческой смертности оказывает непосредственное влияние на демографические показатели, в связи с чем, приобретает особую социальную значимость. В «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» [2] отмечено, что показатель младенческой смертности, рассчитанный по действующей в Российской Федерации системе, несмотря на его снижение, примерно в 2 раза выше, чем в развитых европейских странах, Канаде и США (по расчетам в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения). При этом, как отмечено в распоряжении Правительства РФ от 09.12.2013 № 2302-р [3], доля смертности новорожденных в смертности детского населения составляет 55-70% младенческой и 40 процентов смертности детей до 5 лет. Вместе с тем стремление снизить показатели младенческой смертности не ограничено пределами отдельных государств, цели снижения материнской, младенческой и детской смертности провозглашены в числе целей развития тысячелетия ООН. Во всемирной декларации об обеспечении выживания, защиты и развития детей, принятой в 1990 году, особо обращено внимание на то, что детская и младенческая смертность недопустимо высоки во многих частях мира, однако могут быть значительно сокращены при использовании средств, которые уже известны и вполне доступны. При этом необходимо учитывать, что отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, не только занимают ведущее место в причинах младенческой смертности, но и стоят у истоков большинства детских заболеваний и инвалидности [4].

В соответствии с Указом Президента РФ от 07.05.2012 №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» к 2018 году необходимо обеспечить снижение младенческой смертности, в первую очередь за счет снижения ее в регионах. В свою очередь в Послании Президента РФ Федеральному Собранию от 12.12.2013 отмечен ненадлежащий характер принятых мер по исполнению «майских указов 2012 года». Как отмечено в распоряжении Правительства РФ от 09.12.2013 №2302-р [3], совершенствование перинатальной помощи должно осуществляться одновременно по 2 направлениям - развитие инфраструктуры службы и оптимизация организационных моделей. В свою очередь, одним из «нововведенных» требований к организации медицинской помощи является обязанность медицинских организаций осуществлять внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности (далее внутренний контроль), установленная Федераль-

ным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее Федеральный закон №323-ФЗ). Вместе с тем, ни рекомендаций, ни общепринятых методик осуществления внутреннего контроля, особенно в сферах с повышенным риском развития неблагоприятных исходов лечения, не существует.

С учетом вышеизложенного цель данной работы - сравнение показателей и структуры младенческой смертности в России и Ростовской области, а также установление общих принципов построения системы внутреннего контроля, направленного на совершенствование организации медицинской помощи детям первого года жизни при хирургических заболеваниях.

## Материалы и методы

Для реализации поставленной цели проведен мониторинг показателей младенческой смертности в России (в период с 1994 по 2013) и Ростовской области (в период с 2005 по 2012), указанных в официальных документах федеральных органов исполнительной власти и органов исполнительной власти Ростовской области, а также выполнен анализ нормативно-правовых актов, регламентирующих порядок оказания медицинской помощи детям первого года жизни при хирургических заболеваниях, в частности стандарты оказания медицинской помощи и порядки оказания медицинской помощи по профилям «детская хирургия», «детская урология-андрология», «неонатология», а также больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями.

## Результаты

Показатели младенческой смертности в Российской Федерации за период с 1994 года по первые 10 месяцев 2013 года, указанные в официальных документах уполномоченного федерального органа исполнительной власти представлены в таблице 1.

В целом по России в период от 1994 до 2011 года отмечается тенденция к постоянному снижению показателей младенческой смертности (табл. 1). Исключением стал 2012 год, характеризующийся умеренным ростом данного показателя, что в некоторой степени обусловлено применением новых критериев рождения, соответствующим рекомендациям ВОЗ. В частности, с 2012 г. медицинскими критериями рождения являются в том числе: срок беременности 22 недели и более; масса тела ребенка при рождении 500 грамм и более (или менее 500 грамм при многоплодных родах); длина тела ребенка при рождении 25 см и более (в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна). Как следствие, рост показателей младенческой смертности в 2012 г., может быть обусловлен учётом случаев смерти живорожденных детей, которые ранее не подлежали регистрации.

Показатели младенческой смертности в Ростовской области в целом отражают динамику, характерную для Российской Федерации (табл. 2). В частности, в период с 2005 по 2011 г. отмечалось снижение младенческой смертности, при этом в 2012 г. также отмечается рост данного показателя.



Показатели младенческой смертности в РФ (с 1994 по 2013 гг.)

Год	Показатель	Источник данных
1994	18,6	Государственный доклад Минздрава РФ, РАМН "О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2002 году"
1995	17,7	Решение коллегии Минздрава РФ "О реализации федеральной целевой Программы "Безопасное материнство" (протокол от 05.03.2002 №5)
1996	17,4	Решение коллегии Минздравмедпрома РФ "Об итогах деятельности отрасли в 1995 году и задачах на 1996 год" (протокол от 06.02.1996 №3)
1997	17,2	Решение коллегии Минздрава РФ "Совершенствование оказания медицинской помощи детям с неотложными состояниями" (протокол от 11.02.2003 №3)
1998	16,5	Государственный доклад Минздрава РФ, РАМН "О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2002 году"
1999	16,9	Решение коллегии Минздрава РФ "Младенческая смертность в Российской Федерации. Пути снижения" (протокол от 09.01.2001 №1)
2000	15,3	Государственный доклад Минздравсоцразвития России, РАМН "О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2006 году"
2001	14,6	Письмо Минздравсоцразвития России от 14.02.2007 №1065-ВС "О младенческой смертности в Российской Федерации в 2001-2006 гг."
2002	13,3	
2003	12,4	
2004	11,6	
2005	11,0	
2006	10,2	"Методическое письмо. Об итогах реализации программы "Родовый сертификат" в Российской Федерации в 2006 - 2008 годах" (утв. Минздравсоцразвития РФ 23.09.2009 №15-4/2328-07)
2007	9,4	"Методическое письмо. Об итогах реализации программы "Родовый сертификат" в Российской Федерации в 2006 - 2008 годах" (утв. Минздравсоцразвития РФ 23.09.2009 №15-4/2328-07)
2008	8,5	Письмо Минздравсоцразвития России от 21.02.2011 №15-4/10/2-1694 "О материнской смертности в Российской Федерации в 2009 году"
2009	8,1	Письмо Минздравсоцразвития России от 21.02.2011 №15-4/10/2-1694 "О материнской смертности в Российской Федерации в 2009 году"
2010	7,5	Государственный доклад Минздравсоцразвития РФ "О положении детей в Российской Федерации. 2010 год"
2011	7,4	Приказ Минздрава России от 28.06.2013 №420 "Об утверждении Программы мероприятий по охране здоровья матери и ребенка"
2012	8,6	Распоряжение Правительства РФ от 09.12.2013 №2302-р «Об утверждении Программы развития перинатальных центров в Российской Федерации»
2013	8,2*	(*по итогам 10 месяцев) Распоряжение Правительства РФ от 09.12.2013 №2302-р «Об утверждении Программы развития перинатальных центров в Российской Федерации»



Динамика младенческой смертности в Ростовской области (с 2005 по 2012 гг.)

Год	Показатель	Источник данных
2005	14,9	Областной закон Ростовской области от 14.01.2008 №852-ЗС "Об утверждении Программы социально-экономического развития Ростовской области на 2008-2012 годы"
2006	13,3	Государственный доклад Минздравсоцразвития России, РАМН "О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2006 году"
2008	14,9	Постановление Администрации РО от 16.12.2009 №672 "Об утверждении Концепции демографической политики Ростовской области на период до 2025 года"
2009	9,1	Постановление Администрации РО от 24.03.2011 №148 "Об утверждении Областной долгосрочной целевой программы "Модернизация здравоохранения Ростовской области на 2011-2013 годы"
2010	10,1	Постановление Администрации РО от 16.12.2009 №672 "Об утверждении Концепции демографической политики Ростовской области на период до 2025 года"
2011	7,6	Постановление Правительства РО от 25.09.2013 №593 "Об утверждении государственной программы Ростовской области "Развитие здравоохранения"
2012	9,1	Постановление Правительства РО от 25.09.2013 №593 "Об утверждении государственной программы Ростовской области "Развитие здравоохранения"

Сравнение представленных показателей младенческой смертности в России и Ростовской области (рис. 1) позволяет сделать следующие выводы:

- в отличие от общероссийской динамики в период с 2005 по 2011 гг. в Ростовской области показатели младенческой смертности имеют «волнообразный» характер и не свидетельствуют о постоянном и ежегодном снижении данного показателя;

- показатели уровня младенческой смертности в Ростовской области выше, чем аналогичные показатели, рассчитанные для Российской Федерации в целом;

- динамика данных показателей указывает на наличии потенциального резерва для снижения уровня младенческой смертности в Ростовской области.



Рисунок 1. Показатели младенческой смертности в РФ и Ростовской области с 2005 по 2012 гг.

Если сравнивать структуру причин младенческой смертности в России и Ростовской области, можно сделать вывод о том, что ведущими причинами являются болезни перинатального периода и врожденные пороки развития. Как указано в письме Минздравсоцразвития России от 14.02.2007 №1065-ВС [4], решающее значение в смертности детей до 1 года имеет возрастной фактор: в возрасте 0-3 мес. умирает 76,4% детей, от 3-6 мес. - 12,7%, от 6-9 мес. - 6,7%, от 9-12 мес. - 4,2%. При этом из всех умерших детей в возрасте до 1 года от врожденных аномалий (пороков) 92% умирает в стационарах, а из них более 31% умирает в родильных домах и отделениях.

С учётом вышеизложенного врожденные аномалии (пороки) необходимо относить к эндогенным социально-значимым причинам смерти детей до 1 года. А снижение младенческой смертности от врожденных аномалий (пороков) представляет собой актуальную проблему, стоящую, в том числе, перед врачами детскими-хирургами и организаторами здравоохранения. Следовательно, снижение младенческой смертности может быть обеспечено, в том числе, за счет построения системы внутреннего контроля на уровне медицинской организации. В свою очередь, учитывая структуру младенческой смертности, данная система в обязательном порядке должна содер-



жать такой компонент, как контроль медицинской помощи, оказанной детям первого года жизни при хирургических заболеваниях, в том числе пороках и аномалиях развития.

В соответствии со ст.90 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ руководитель медицинской организации, вне зависимости от её принадлежности к какой-либо из систем здравоохранения, обязан установить порядок осуществления внутреннего контроля. В то же время положениями п.3 ч.1 ст.87 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ внутренний контроль отнесён к одной из форм контроля качества и безопасности медицинской деятельности. При этом ч.2 ст.87 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ предусмотрен закрытый перечень составляющих контроля качества и безопасности медицинской деятельности. Как следствие, если внутренний контроль - это одна из форм осуществления контроля качества и безопасности медицинской деятельности, то и составляющие внутреннего контроля должны быть определены с учётом предусмотренных законом общих составляющих контроля качества и безопасности медицинской деятельности. В то же время если предусмотрены ч.2 ст.87 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ составляющие контроля качества и безопасности медицинской деятельности не относятся к компетенции руководителя медицинской организации, то они не могут быть утверждены в качестве составляющих внутреннего контроля. Таким образом, с учётом требований п.3 ч.1, ч.2 ст. 87, ст.90 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ, можно сделать заключение о том, что внутренний контроль - это система мероприятий, позволяющих, с одной стороны, обеспечить неукоснительное исполнение требований законодательства в сфере здравоохранения, а с другой стороны - оценивать деятельность медицинских работников. С учётом вышеизложенного для построения системы внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, оказываемой детям первого года жизни при хирургических заболеваниях, на первом этапе необходимо установить: перечень подлежащих оценке требований и к качеству, и к безопасности медицинской деятельности; а также перечень критериев оценки деятельности врача детского хирурга. На втором этапе необходимо разработать и утвердить организационную модель, определяющую конкретных исполнителей данного контроля, их права, обязанности и порядок взаимодействия.

Выделим составляющие оценки качества и безопасности медицинской деятельности. В силу положений п.21 ст.2 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ качество медицинской помощи – это совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата. В то же время согласно ст.10 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ доступность и качество медицинской помощи обеспечиваются, в том числе, применением порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи. С учётом приведенных норм закона можно сделать заключение о том, что внутренний контроль в обязательном порядке должен включать в себя оценку исполнения порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи. В настоящее время действуют следующие порядки оказания медицинской помощи, регулирующие деятельность

детского хирурга при оказании медицинской помощи детям первого года жизни:

- 1) «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «детская хирургия» [5];
- 2) «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «детская урология-андрология» [6];
- 3) «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» [7];
- 4) «Порядок оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» [8].

Если рассматривать стандарты медицинской помощи применительно к классу XVII «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» (по МКБ-10), то можно выделить три группы стандартов, различающихся по времени их принятия. К первой относятся принятые в конце прошлого века «Временные отраслевые стандарты объема медицинской помощи детям» [9]. Ко второй – основная часть стандартов медицинской помощи, касающихся врожденных пороков развития у детей первого года жизни, принятых в 2005-2007 годах, например: «Стандарт медицинской помощи больным с атрезией пищевода с трахео-пищеводным свищем» [10] и другие. Основная проблема стандартов названных групп является то, что они не прошли государственную регистрацию в Минюсте России, и, следовательно, не влекут правовых последствий как не вступившие в силу и не могут служить основанием для регулирования соответствующих правоотношений. К третьей группе относятся несколько принятых в 2012 году и зарегистрированных Минюстом России стандартов медицинской помощи, касающихся врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы, например «Стандарт специализированной медицинской помощи при врожденных аномалиях (пороках развития) сердечной перегородки» [11] и другие.

Официальное определение для такого понятия, как «безопасность медицинской деятельности», действующее законодательство не содержит. Тем не менее, в приказе Минздрава РФ от 22.01.2001 №12 «О введении в действие отраслевого стандарта «Термины и определения системы стандартизации в здравоохранении» (вместе с ОСТ ТО 91500.01.0005-2001) дано определение термину «безопасность» как отсутствию недопустимого риска, связанного с возможностью нанесения ущерба. Вместе с тем в Решении коллегии Минздрава РФ N 14, коллегии Госстандарта РФ N 43, коллегии ФФОМС №6-11 от 03.12.1997 «Об основных положениях стандартизации в здравоохранении» о безопасности медицинской помощи говорится в большей степени о процессах, оборудовании, инструментах, материалах, медикаментах и других компонентах, применяемых в здравоохранении. Кроме того, целесообразно учитывать и определение такого термина, как «безопасность товара (работы, услуги)», содержащегося в Законе РФ от 07.02.1992 №2300-1 «О защите прав потребителей». В частности безопасность товара (работы, услуги) – это безопасность товара (работы, услуги) для жизни, здоровья, имущества потребителя и окружающей среды при обычных условиях его использования, хранения, транспортировки и утилизации, а также безопасность процесса выполнения работы (оказания услуги). С учётом вышеизложенного можно сделать заключение о том, что оценка безопасности медицинской деятельности в рамках внутреннего контроля должна включать в себя оценку риска, связанного с возможностью нанесения ущерба, при: вы-



полнении медицинских вмешательств или их комплекса; использовании отдельных лекарственных средств; применении отдельных медицинских изделий.

В настоящее время критерии оценки деятельности врача детского хирурга нормативно-правовыми актами не утверждены. Однако, в качестве примера, можно рассмотреть следующие подходы к оценке деятельности врачей-специалистов:

- ставить эффективность деятельности врача в зависимость от общих статистических показателей, по примеру «Критериев оценки эффективности деятельности врача общей практики (семейного врача)» [12].

- ставить эффективность деятельности врача в зависимость от развития у его пациентов осложнений или неблагоприятных исходов лечения по примеру «Критериев качества медицинской помощи, оказанной женщинам в период беременности, и медицинской помощи, оказанной женщинам и новорожденным в период родов и в послеродовой период», [13].

При этом с учётом требований вышеназванного ОСТАГО 91500.01.0005-2001 внутренний контроль должен осуществляться на следующих уровнях: контроль (оценка деятельности) медицинской организации; структурного подразделения; отдельного врача; отдельного «пролеченного случая» (пациента).

В свою очередь, организация и проведение внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в соответствии с требованиями п.4.20 «Порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» [14] может быть отнесена к полномочиям врачебной комиссии медицинской организации по решению её руководителя.

### Заключение

Проведенный мониторинг уровня и структуры младенческой смертности в России и Ростовской области

свидетельствует о наличии резервов для снижения. При этом, принимая во внимание, что показатели Ростовской области выше среднероссийских, для данного региона вопрос о снижении младенческой смертности является крайне актуальным. «Волнообразный» характер «кривой младенческой смертности» за последние 8 лет в Ростовской области при стабильных социально-экономических и географических показателях указывает на необходимость совершенствования организационных мероприятий, направленных на снижение смертности детей. Учитывая, что врождённые пороки занимают второе место в структуре младенческой смертности, при этом более 90% пациентов с данной патологией умирает в стационарах, одним из составляющих организационных мероприятий, направленных на снижение младенческой смертности, должно стать эффективное осуществление внутреннего контроля качества и безопасности медицинской помощи на уровне медицинской организации, в том числе применительно к неонатальной хирургии. Действующее законодательство в сфере здравоохранения позволяет выделить актуальные для медицинской организации обязательные составляющие данной формы контроля, а также общие принципы его организации. Вместе с тем суть внутреннего контроля не должна сводиться только к формальной самооценке. Постоянный всесторонний и систематический мониторинг деятельности организации в рамках внутреннего контроля - это необходимая ступень для внедрения методов «Бенчмаркинга» - методики проведения измерений и анализа - для поиска передового опыта внутри организации и вне ее с целью улучшения своей деятельности [15]. Как следствие - внедрение и формирование системы внутреннего контроля, особенно в организациях, оказывающих неонатальную хирургическую помощь, должно быть «не для галочки», а как инструмент повышения качества оказанной медицинской помощи, а следовательно и снижения показателей младенческой смертности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента РФ от 01.06.2012 №761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012 - 2017 годы»
2. Указ Президента РФ от 09.10.2007 №1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года»
3. Распоряжение Правительства РФ от 09.12.2013 № 2302-р «Об утверждении Программы развития перинатальных центров в Российской Федерации»
4. Письмо Минздравсоцразвития России от 14.02.2007 №1065-ВС «О младенческой смертности в Российской Федерации в 2001 - 2006 гг.»
5. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 №562н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская хирургия»
6. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 №561н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская урология-андрология»
7. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология»
8. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»
9. Приказ Минздрава РФ от 07.05.1998 № 151 «О временных отраслевых стандартах объема медицинской помощи детям»
10. Приказ Минздравсоцразвития России от 04.04.2006 №242 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с атрезией пищевода с трахео-пищеводным свищом»
11. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 №1656н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при врожденных аномалиях (пороках развития) сердечной перегородки»
12. Приказ Минздравсоцразвития России от 11.05.2007 №325 «Об утверждении критериев оценки эффективности деятельности врача общей практики (семейного врача)»
13. Приказ Минздравсоцразвития России от 01.02.2011 №72н «О порядке расходования средств, перечисленных медицинским организациям на оплату услуг по медицинской помощи, оказанной женщинам в период беременности, и медицинской помощи, оказанной женщинам и новорожденным в период родов и в послеродовой период, а также диспансерному (профилактическому) наблюдению ребенка в течение первого года жизни»
14. Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 №502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации»
15. «ГОСТ Р ИСО 9004-2010. Национальный стандарт Российской Федерации. Менеджмент для достижения устойчивого успеха организации. Подход на основе менеджмента качества» (утв. приказом Росстандарта от 23.11.2010 №501-ст).



**М.Г. Чепурной, Ю.В. Семерник, А.А. Айвазян, Ю.В. Хоронько,  
А.Н. Кивва, К.А. Новиков**

## **УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАГРУДИННОГО ТУННЕЛЯ ПРИ ЭЗОФАГОПЛАСТИКЕ У ДЕТЕЙ**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра детской хирургии и ортопедии,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: chepur@rambler.ru*

Цель: улучшить функциональные качества искусственного пищевода, проведенного ретростернально, путем резекции рукоятки грудины.

Материалы и методы: проведено сравнительное обследование двух групп детей: первой (53 человека), которым создан заградный туннель без резекции рукоятки грудины, и второй (38 человек) с формированием ретростернального туннеля с резекцией рукоятки грудины. Описана техника этой резекции. Для оценки функции вновь созданного пищевода использован рентгенологический метод исследования.

Результаты: у всех пациентов первой группы обнаружены кишечные дивертикулы над вырезкой грудины, имеющие клинические и рентгенологические проявления, ухудшающие функциональные характеристики искусственного пищевода. У детей второй группы кишечных дивертикул не выявлено.

Выводы: резекция рукоятки грудины при формировании заградного туннеля при эзофагопластике у детей исключает сдавление кишки, не сопровождается развитием кишечных дивертикул и улучшает пищеварительную функцию вновь созданного органа.

*Ключевые слова:* колоэзофагопластика, заградный туннель, дети.

**M.G. Chepurnoy, Yu. V. Semernik, A.A. Ayvazyn, Y.V. Khoron'ko,  
A.N. Kivva, K.A. Novikov**

## **THE MODIFIED METHOD OF RETROSTERNAL TUNNEL FORMATION IN CASE OF ESOPHAGOPLASTY IN CHILDREN**

*Rostov State Medical University,  
Department of pediatric surgery and orthopedics  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: chepur@rambler.ru*

Purpose: to improve retrosternally conducted artificial esophagus functional properties by manubrium of sternum resection.

Materials and methods: a comparative two groups of children examination was performed: first group (53 persons), retrosternal tunnel was made without manubrium of sternum resection and the second group (38 persons) in which manubrium of sternum was resected during retrosternal tunnel formation. The method of resection was described. An X-ray examinations were used to evaluate the function of new-made esophagus.

Results: in all patients from the first group a colon diverticula over incisure of sternum were developed, which had clinical and X-ray manifestations, impaired functional properties of artificial esophagus. No such a diverticula revealed in children from the second group.

Summary: manubrium of sternum resection in case of retrosternal tunnel formation during esophagoplasty in children excludes the colon compression, colon diverticula formation and improves the food-passing function of new-made esophagus.

*Keywords:* coloesophagoplasty, retrosternal tunnel, children...



## Введение

Все хирурги, обследовавшие больных после за- грудинной эзофагопластики, отмечают наруше- ние пищевода функции вновь созданно- го органа за счет сдавления кишки рукояткой грудины на уровне ее вырезки. В особо тяжелых случаях сдавления производят резекцию рукоятки грудины, не описывая технику ее выполнения [1-4], причем в источниках лите- ратуры речь идет только о взрослом контингенте боль- ных.

Цель - улучшить функциональные возможности ис- кусственного пищевода, проведенного ретростернально, путем резекции рукоятки грудины у детей.

## Материалы и методы

Обследовано 53 ребенка, которым за период с 1982 по 2008 гг. в клинике были выполнены эзофагопластические операции по поводу атрезии и рубцовых сужений пище- вода. Кишка трансплантата была проведена в переднем средостении через созданный за грудинный туннель. Ис- пользованы общеклинические методы обследования больных, а также обязательное выполнение рентгено- логического метода исследования с контрастированием

толстокишечного искусственного пищевода бариевой взвесью.

Начиная с 2008 г. всем детям при за грудинной коло- эзофагопластике мы стали применять резекцию руко- ятки грудины, устраняющую сдавление толстой кишки искусственного пищевода на уровне вырезки грудины, вызванное анатомическими особенностями [5]. Резекцию рукоятки грудины производили следующим образом. С помощью длинных ножниц или специального инстру- мента (пики, ложки) продвигая их по задней поверхно- сти грудины от мечевидного отростка до вырезки ее на шее, создавали за грудинный туннель в рыхлой клетчатке ретростернального пространства (рис. 1, Г, Д). Отсекали от рукоятки грудины прикрепляющиеся к ней грудинные ножки *m. sternocleidomastoideus*, *m. sternothyroideus*, *m. sternohyoideus* (рис.1, В). Затем двумя вертикальными се- чениями рукоятки грудины вдоль медиальных краев гру- дино-ключичных и двух первых грудино-реберных сочле- нений рассекали костные структуры этой части грудины. Вертикальные разрезы соединяли внизу горизонтальным сечением кости (рис. 1, Б). Кровотечение из губчатого ве- щества останавливали консервативными мероприя- тиями.

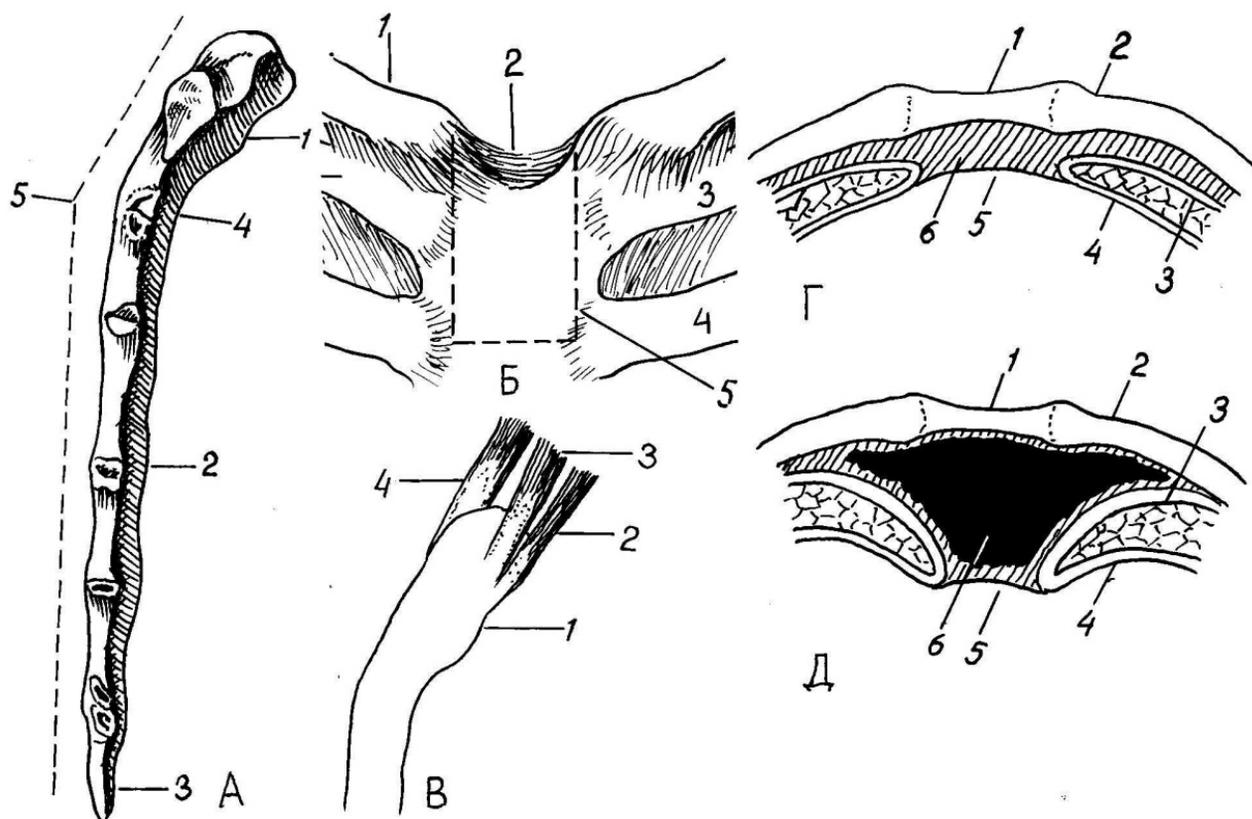


Рис. 1. Схемы грудины (А), резекции рукоятки грудины (Б), прикрепления мышц к рукоятке грудины (В), создания за грудинного туннеля (Г, Д).

А: 1 – рукоятка грудины; 2 – тело грудины; 3 – мечевидный отросток; 4, 5 – *angulus Ludovici*. Б: 1 – ключица; 2 – межключичная связка; 3 – I ребро; 4 – II ребро; 5 – границы резекции рукоятки грудины. В: 1 – рукоятка грудины; 2 – *m. sternothyroideus*; 3 – *m. sternohyoideus*; 4 – грудинная ножка *m. sternocleidomastoideus*. Г, Д: 1 – грудина; 2 – ребро; 3 – висцеральный листок плевры; 4 – париетальный листок плевры; 5 – органы переднего средостения; 6 – за грудинная клетчатка (за грудинный туннель).



Такая реконструкция создаваемого загрудинного туннеля выполнена у 38 больных с атрезией (16) и рубцовыми стриктурами (22) пищевода. Эти больные были обследованы в послеоперационном периоде также с использованием рентгенологического метода исследования. Таким образом, были сформированы две группы больных: в одной – 53, в другой – 38 человек, которые подверглись сравнительному анализу.

### Результаты и обсуждение

При обследовании первой группы детей обнаружено, что у всех пациентов (100%) над вырезкой грудины сформировались кишечные дивертикулы, заполняющиеся воздухом, поступающим из желудка и нижних отделов трансплантата при натуживании больных (рис.

2, А), а также пищей при проглатывании пищевого комка. Опорожнению этого депо помогли сами больные, продвигая пищевые массы в загрудинный отдел кишки поглаживанием пальцами руки сверху вниз. Как правило, это им удается, и пища с характерным бульканием поступает в просвет загрудинного отдела толстой кишки.

Контрастное рентгенологическое исследование обнаруживает, что бариевая взвесь сметанообразной консистенции одновременно с контрастированием просвета кишечной трубки заполняет дивертикулообразное выпячивание кишечной стенки, которое у некоторых больных свисает впереди рукоятки грудины (рис. 2, Б) и, чтобы опорожнить этот дивертикул, требуются весьма искусные манипуляции пальцами родителей или самого больного.

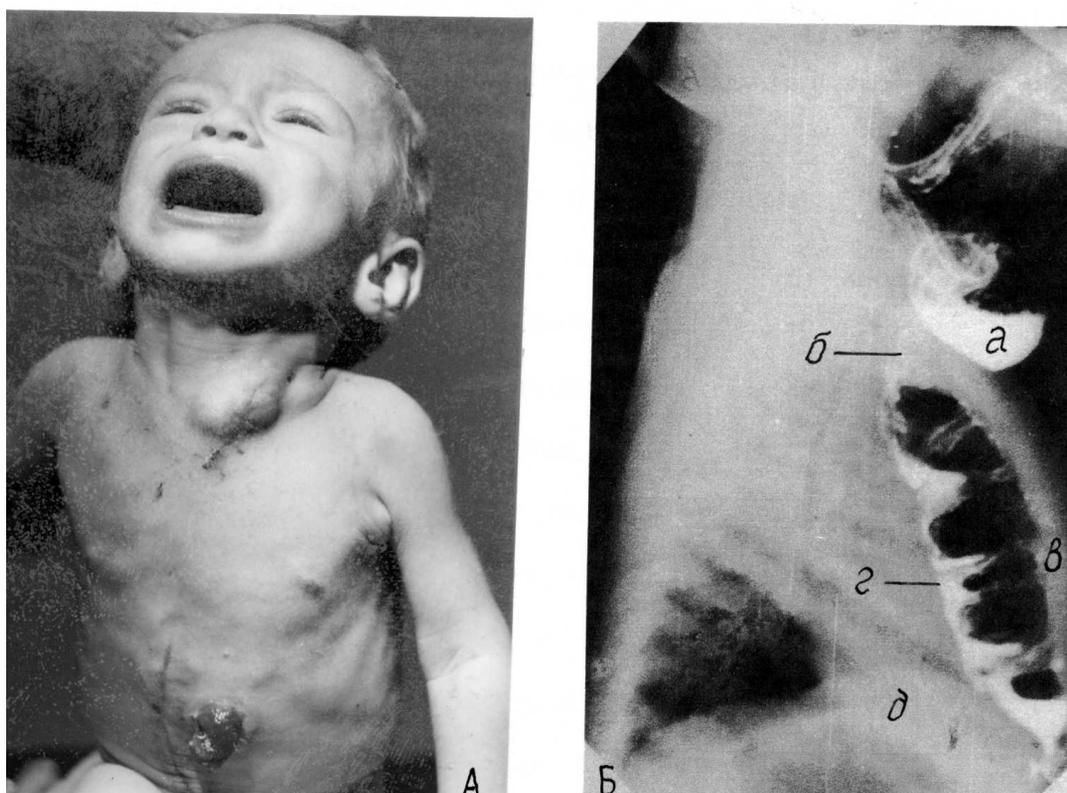


Рис. 2. Внешний вид больного (А) и рентгенограмма толстокишечного искусственного пищевода, проведенного ретростернально (Б) без резекции рукоятки грудины.

А: на шее видно место локализации под кожей дивертикулообразного выпячивания кишки.

Б: а – кишечный дивертикул; б – струйка бариевой взвеси, сообщающая шейную часть с загрудинным отделом толстой кишки трансплантата; в – грудина; г – загрудинная часть толстой кишки; д – купол диафрагмы.

Такая морфологическая дезорганизация кишечной трубки заставила нас разработать способ резекции рукоятки грудины. Нам представляется, что у детей методика резекции этого отдела грудины имеет свои особенности, которые заключаются в том, что линия сечения кости не должна проходить через грудино-ключичные и грудино-реберные сочленения, а должна быть смещена медиально, чтобы не вызвать деформацию грудной клетки с ростом ребенка в результате развития анкилозирующих изменений в суставах.

Сдавление кишки обусловлено анатомическим отклонением рукоятки грудины кзади, образующим с телом грудины *angulus Ludovici*, и ее массивностью, связанной с прикреплением к ней грудинным ножкам 3 пар шейных мышц: *m. sternocleidomastoideus*, *m. sternothyroideus*, *m. sternohyoideus* (рис. 1, А). Вся верхняя апертура грудной клетки, в структуру которой входит и рукоятка грудины, занята жизненно важными анатомическими образованиями, плотно прилежащими друг к другу (трахея, щитовидная железа, магистральные сосуды шеи, нервные



сплетения, множество мышц, фасциальных образований, пищевод). Места для дополнительного размещения какого-либо органа просто не существует и его логично создать, только разрушая костное кольцо апертуры. Такое разрушение и предусматривает резекция рукоятки грудины. Образующийся дефект как раз и служит местом, в котором можно разместить толстую кишку искусственного пищевода. В этом месте кишка больше не сдавливается рукояткой грудины, лежит свободно, располагаясь в прямолинейном туннеле, сообщающем нижнешейное и загрудинное пространства. Туннель получается более прямолинейным без сдавливающих кишку фрагментов грудины. Самым главным достоинством способа является предотвращение образования кишечных дивертикулов, что существенно улучшает функциональные характеристики искусственного пищевода.

Фенестрация грудины создает благоприятные условия не только для размещения кишки трансплантата, но также и для наложения шейного пищеводно-толстокишечного анастомоза, особенно когда имеет место диастаз между концами сшиваемых органов. Этим приемом создается возможность мобилизации проксимального конца толстой кишки трансплантата и хорошей визуализации наложения соустья. И все же, качество репаративной регенерации шейного пищеводно-толстокишечного анастомоза определяется не этими условиями, имеющими второстепенное значение, а кровоснабжением концов сшиваемых органов, играющим в этом процессе главную роль. Даже небольшое натяжение сшиваемых стенок, допустимое при наложении этого соустья, при ненарушенной гемодинамике не способно существенно повлиять на процесс регенерации: анастомозы, как правило, заживают *prima intentio*. В этой связи процесс обеспечения надежного кровоснабжения всего трансплантата должен быть предметом внимания хирургов с момента его выкраивания до выведения проксимального конца на шею.

При обследовании второй группы больных ни у одного из них кишечных дивертикулов не обнаружено. Все 38 пациентов с различными сроками после эзофагопластики прошли контрольное обследование через 1 год после операции. Все чувствуют себя хорошо, питаются разнообразной по консистенции пищей, имеют самостоятель-

ный регулярный стул 1 раз в сутки. Рентгенологически бариевая взвесь сметанообразной консистенции свободно проходит шейное пищеводно-толстокишечное соустье и поступает в загрудинную часть толстокишечного трансплантата, обозначая его прямолинейное направление без каких бы то ни было девертикулообразных отклонений. Некоторые пациенты продолжают наблюдаться с 2008 г. У них обнаруживается образование фиброзных сращений в костном дефекте грудины, которые в виде тонкой пластинки прикрывают кишку спереди, не отклоняя ее кзади. Хотя часть кишки, находящаяся под анастомозом, продолжает выпячиваться под кожей воздухом, заполняющим ее снизу при натуживании больного, тем не менее, косметической стороной эзофагопластики многие больные и их родители довольны. Больные не применяют никаких ручных пособий для продвижения пищевых масс из шейного отдела искусственного пищевода в ретроостеральную его часть. Пищевые массы опускаются вниз под действием своей тяжести и кинетической энергии, приданной пищевому комку глотательной мускулатурой.

«Воздушная подушка» не имеет такой локальной очерченности, как при кишечных дивертикулах, а приобретает более сглаженные контуры, которые могут быть прикрыты правильно скроенной одеждой. Назначение больным медикаментозных средств (активированный уголь, укропная вода, эспумизан и др.), подавляющих газообразование в желудке, способствует уменьшению проникновения воздуха в кишечный трансплантат и повышает косметический результат хирургического вмешательства. В пищевом рационе больных должен быть ограничен прием таких продуктов, как горох, фасоль, бобы и др.

### Выводы

Ретроостеральный туннель, созданный с резекцией рукоятки грудины для проведения толстой кишки трансплантата на шею при колоэзофагопластике у детей является новой конструкцией этого пути с исключением сдавления кишки на уровне вырезки грудины, развития кишечных дивертикулов и улучшением пищеварительной функции вновь созданного органа.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Авилова О.М., Багиров М.М. Создание искусственного пищевода из толстой кишки после предварительной подготовки трансплантата. //Хирургия. – 1981. - №9. – С. 13-18.
2. Верещако Р.И. Поздние осложнения субтотальной и тотальной эзофагопластики и методы их устранения. //Укр. мед. часопис. – 2008. - № 4 (66). – С. 121-125.
3. Гюльмамедов П.Ф. Пептические заболевания искусственного пищевода и меры их профилактики. //Арх. клин. и эксп. медицины. – 1999. - Т.8, № 1. - С. 90-93.
4. Arul G.S., Parikh D.H. Oesophageal Replacement in Children //Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2008. – V. 90. – P. 7-12.
5. Чепурной М.Г., Чепурной Г.И., Кацупеев В.Б. Наложение шейного эзофагоколоанастомоза с большим диастазом при пластике пищевода у детей. //Детская хирургия. – 2011. - № 2. – С. 6 – 8.

ПОСТУПИЛА 15.05.2013

# Правила оформления рукописей статей в научно-практическом журнале «Медицинский вестник Юга России»

1. Журнал принимает для публикации обзорные статьи по актуальным проблемам медицины, лекции, клинические исследования, рефераты зарубежных изданий, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, редкие клинические случаи, информацию о юбилейных и памятных датах, истории медицины.
2. В начале первой страницы в верхнем левом углу указывается УДК, затем по центру фамилии и инициалы авторов, название статьи (заглавными буквами), полное название учреждения и отдела (кафедры, отделения, лаборатории), в котором выполнялась работа, почтовый адрес с индексом учреждения, E-mail или телефон контактного лица.

УДК: 612.23:616.12

Микашинович З.И., Гридасова Р.А., Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д.

НОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ростовский государственный медицинский университет,

кафедра общей и клинической биохимии № 1,

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: [olempieva@yandex.ru](mailto:olempieva@yandex.ru)

3. Далее размещается краткое резюме объемом до 16 строк на русском и английском языках с указанием фамилий и инициалов авторов, названия статьи, учреждения. Текст резюме оригинальных статей следует структурировать с указанием подзаголовков: цель, материалы и методы, результаты, заключение. В резюме обзора и лекции отразить основное содержание. В конце резюме указать не более 5 ключевых слов.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц печатного текста, случая из практики 5 страниц, лекции и обзора 20 страниц.
5. Рукопись печатается в текстовом редакторе Word. Шрифт Times New Roman, размер 12, междустрочный интервал 1,5. Поля: левое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2 см, правое – 2 см.
6. Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: введение (актуальность проблемы, цель исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, краткое заключение или выводы (только по собственному материалу).
7. Таблицы и иллюстрации (рисунки, диаграммы, чертежи, фотографии) размещаются по ходу текста. Фотографии таблиц и диаграмм не принимаются. Каждая таблица и иллюстрация должны иметь порядковый номер, название и пояснение. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, указываются в примечании.
8. Общее количество таблиц и иллюстраций в оригинальной статье не более трех, в лекции и обзоре не более пяти.
9. Список литературы печатается в конце статьи по требованиям ГОСТ № 7.1-2003. Все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер литературного источника [в квадратных скобках]. Статья предполагает не более 10 источников, обзор – не более 40. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в тексте статьи, на диссертации, авторефераты, неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В конце статьи необходимо указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес с индексом, телефон, факс, адрес электронной почты.
11. В редакцию статья представляется только в электронном варианте.
12. Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются независимыми экспертами. Для автора рецензия анонимна. Статья может быть опубликована только при наличии положительной рецензии.
13. Статьи следует направлять по адресу: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, редакция журнала «Медицинский вестник Юга России». E-mail: [rostgmu-journal@rambler.ru](mailto:rostgmu-journal@rambler.ru)