



# Медицинский вестник

ЮГА РОССИИ



**В.Г. ОВСЯННИКОВ, С.В. ШЛЫК, А.Е. БОЙЧЕНКО,  
В.В. АЛЕКСЕЕВ, Н.С. АЛЕКСЕЕВА, О.А. КАПЛУНОВА**  
*Особенности патогенеза висцеральной боли*

**З.И. МИКАШИНОВИЧ, Г.Ю. НАГОРНАЯ, Т.Д. КОВАЛЕНКО**  
*Роль ферментов антиоксидантной защиты в патогенезе артериальной гипертензии в подростковом возрасте*

**Л.А. ШОВКУН, Н.Э. РОМАНЦЕВА, Е.Д. КАМПОС**  
*Актуальные проблемы эпидемической ситуации по туберкулезу на юге России, тенденции и перспективы*

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

г. Ростов-на-Дону

№ 3  
2013

**Учредитель ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России**

**Издание выходит ежеквартально**

**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, 2013 г.

Подписано в печать 12.09.2013 г. Зак. 391.

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

► **Водопьянов А.С., Дудникова Э.В., Дергоусова М.С., Бадьян А.С.**

Роль фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, в хронизации патологического процесса (обзор литературы)

**Vodopyanov A.S., Dudnikova E.V., Dergousova M.S., Badyan A.S.**

The Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Chronization of Pathological Process (References) .....4-7

► **Дудникова Э.В., Кобзева Н.Н., Приходская Е.С.**

Современный взгляд на профилактику atopического дерматита у детей раннего возраста

**Dudnikova E.V., Kobzeva N.N., Prihodskaja E.S.**

The New Look at Prevention of Atopic Dermatitis in Children's Early Age.....8-11

► **Овсянников В.Г., Шлык С.В., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Алексеева Н.С., Каплунова О.А.**

Особенности патогенеза висцеральной боли

**Ovsyannikov V.G., Shlyk S.V., Boychenko A.E., Alekseev V.V., Alekseeva N.A., Kaplunova O.A.**

Features of the Pathogenesis of Visceral Pain .....12-19

► **Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Хутиева М.Я.**

Патофизиологические особенности течения беременности и родов в позднем репродуктивном периоде (обзор литературы)

**Chebotareva Ju.Ju., Ovsjannikov V.G., Chutieva M. Ja.**

Pathophysiological Features of Pregnancy and Childbirth in Late Reproductive Age (Literary Review) .....20-23

## Оригинальные статьи

► **Балязин В.А., Андрианова Н.В.**

Влияние проведения интраоперационной профилактики эпидурального фиброза на динамику течения эректильной дисфункции у больных, оперируемых по поводу грыжи диска пояснично-крестцового отдела позвоночника

**Balyazin V.A., Andrianova N.V.**

Influence of Intraoperative Prevention of Epidural Fibrosis on Dynamics of Erectile Dysfunction in Patients with Surgery for a Herniated Disc at the Lumbosacral Region of Spine .....24-27

► **Бауткин А.В., Елеев А.А., Меликова С.Г.**

Изучение эффективности ультразвукового скальпеля «Ultracision Harmonic Scalpel» в эксперименте на животных

**Bautkin A.V., Eleev A.A., Melikova S.G.**

Study of Efficacy of Ultrasonic Scalpel «Ultracision Harmonic Scalpel» in the Experiment on Laboratory Animals .....28-30

► **Гравировская Н.Г.**

Результаты ультразвукового исследования при осложненных формах панкреатита

**Gravirovskaya N.G.**

Results Ultrasound Researches in Complicated Forms of Pancreatitis .....31-35

► **Долотова Л.Ф., Эстрин В.В.**

Клинико-лабораторные критерии назначения селеназы у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, осложненным сепсисом

**Dolotova L.F., Estrin V.V.**

Clinical and Laboratory Criteria of Appointment of Selenaza at Newborns with the Respiratory Distress-Syndromom Complicated by Sepsis.....36-39

► **Долотова Л.Ф., Эстрин В.В.**

Фармакоэкономическая оценка эффективности селеназы у новорожденных в критических состояниях

**Dolotova L.F., Estrin V.V.**

Pharmacoeconomic Evaluation of Selenase at Newborn Babies in Critical Condition.....40-43

► **Дудникова Э.В., Кобзева Н.Н., Приходская Е.С., Беседина Е.А., Педченко Е.Г.**

Особенности клинического течения atopического дерматита у детей раннего возраста

**Dudnikova E.V., Kobzeva N.N., Prihodskaja E.S., Besedina E.A., Pedchenko E.G.**

Certain Peculiarities of the Clinical Course of Atopic Dermatitis in Children's Early Age.....44-47

► **Дюжиков А.А., Чудинов Г.В., Пономарев А.В., Коршунов В.В., Додонов А.С.**

Результаты удаления эндокардиальных электродов для электротерапии аритмий в условиях параллельного искусственного кровообращения

**Duzhikov A.A., Chudinov G.V., Ponomarev A.V., Korshunov V.V., Dodonov A.S.**

The New Approach of Permanent Endocardial Lead Extraction.....48-51

► **Котиева Л.А., Андреева И.И., Сизякина Л.П.**

Функциональная характеристика клеточных факторов врожденной иммунной защиты в динамике ВИЧ-инфекции

**Kotieva L.A., Andreeva I.I., Sizyakina L.P.**

Functional Characterization of Cellular Factors of the Innate Immune Protection in the Dynamics of Hiv-Infection.....52-55

- **Кузьменко Н.А., Султанмурадова А. С.**  
Особенности липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным жировым гепатозом.....56–59
- **Микашинович З.И., Нагорная Г.Ю., Коваленко Т.Д.**  
Роль ферментов антиоксидантной защиты в патогенезе артериальной гипертензии в подростковом возрасте.....60–62
- **Никитина Е. С., Рымашевский А. Н., Набока Ю. Л.**  
Особенности микробиоценоза влагалища у женщин позднего репродуктивного возраста при миоме матки.....63–65
- **Овсянников В.Г., Шлык С.В., Алексеев В.В., Бойченко А.Е., Бликян М.В., Алексеева Н.С., Абрамова М.В.**  
Изменение уровня лизоцима при острой соматической боли у взрослых крыс.....66–68
- **Перцева Г.М., Борщева А.А.**  
Ультразвуковая диагностика пороков развития плода. Реальности и перспективы.....69–72
- **Рогожкина Е.А., Грошилин В.С., Заика В.Г.**  
Оценка эффективности использования нового способа лечения хронических анальных трещин.....73–77
- **Станько Э.П., Игумнов С.А.**  
Анализ факторов, влияющих на приверженность к лечению у ВИЧ-позитивных наркозависимых пациентов.....78–85
- **Ходарев Н.В., Жемчужнова Н.Л., Олемпиева Е.В., Кузьменко Н.В.**  
Влияние инфракрасной сауны на кислородтранспортную функцию крови у лиц опасных профессий.....86–89
- **Шовкун Л.А., Романцева Н.Э., Кампос Е.Д.**  
Актуальные проблемы эпидемической ситуации по туберкулезу на юге России, тенденции и перспективы.....90–95
- **Щекина Е.Г., Караковская Н.Е., Смеречук С.Д.**  
Изучение простатопротекторной активности густых экстрактов лопуха на модели сульпиридовой ДГПЖ у крыс.....96–100
- Kuzmenko N.A., Sultanmuradova A.S.**  
Characteristics of the Lipid Profile at Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Steatosis.....56–59
- Mikashinowich Z.I., Nagornaya G.J., Kovalenko T.D.**  
The Role of Antioxydant Enzymes in Pathogenesis of Arterial Hypertension at Teenagers.....60–62
- Nikitina E.S., Rymashevskiy A.N., Naboka J.L.**  
Features Microbiocenosis Sheath in Women Reproductive Age with Hysteromyoma.....63–65
- Ovsyannikov V.G., Shlyk S.V., Alekseev V.V., Boychenko A.E., Blikyan M.V., Alekseeva N.S., Abramova M.V.**  
Change of Lysozyme’s Level in Acute Somatic Pain in Adult Rats.....66–68
- Pertseva G.M., Borshcheva A.A.**  
Made Ultrasonic Diagnosis of Fetal Malformation. Reality and Perspective.....69–72
- Rogozhkina E.A., Groshilin V.S., Zaika V.G.**  
Assessment of Efficiency of Use of a New Way of Treatment of Chronic Anal Cracks.....73–77
- Stan’ko E.P., Igumnov S.A..**  
Factors Influencing Adherence to Therapy in Hiv-Positive Drug-Dependent Patients.....78–85
- Hodarev N.V., Ghemchyghnova N.L., Olempieva E.V., Kusmenko N.V.**  
The Influence of Infrared Sauns on Oxygen-Transport Functions of Blood for Persons of Dangerous Professions.....86–89
- Shovkun L.A., Romantseva N.E., Campos E.D.**  
Current Problems Tuberculosis Epidemic Situation in Southern Russia, Trends and Prospects.....90–95
- Shchokina K.G., Karakovskaya N.E., Smerechuk S.D.**  
Study of Prostatoprotective Activity of Burdock Thick Extracts on the Model of Sulpirid BPH in Rats.....96–100

## Обмен опытом

- **Волков Г.П., Бабаев М.В.**  
Лучевая визуализация хронических заболеваний суставов.....101–104
- **Егиазарян К.А., Аттаева Л.Ж.**  
Экономические аспекты кадровых проблем в здравоохранении.....105–107
- **Пономарев А.В., Дюжиков А.А., Чудинов Г.В.**  
Новый метод экстракции эндокардиальных электродов для постоянной электрокардиостимуляции.....108–111
- Volkov G.P., Babaev M.V.**  
Radiologic Imaging of Chronic Diseases of Joints.....101–104
- Egiazaryan K.A., Attayeva L.Zh.**  
Staffing Challenges in Health Care (Social and Economic Aspects).....105–107
- Ponomarev A.V., Duzhikov A.A., Chudinov G.V.**  
The New Approach of Permanent Endocardial Lead Extraction.....108–111



А.С. Водопьянов, Э.В. Дудникова, М.С. Дергусова, А.С. Бадьян

## РОЛЬ ФАКТОРА, ИНГИБИРУЮЩЕГО МИГРАЦИЮ МАКРОФАГОВ, В ХРОНИЗАЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра детских болезней № 1,*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: dergousova2013@yandex.ru*

В статье представлены данные о роли фактора, ингибирующего миграцию макрофагов в патогенезе различной патологии, а также подчеркнута его значимость в прогнозировании течения и исхода заболевания.

*Ключевые слова:* фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; прогнозирование; патогенез; характер течения; исход.

A.S. Vodopyanov, E.V. Dudnikova, M.S. Dergousova, A.S. Badyan

## THE ROLE OF MACROPHAGE MIGRATION INHIBITORY FACTOR IN CHRONIZATION OF PATHOLOGICAL PROCESS (REFERENCES)

*Rostov State Medical University,  
Children's diseases department*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: dergousova2013@yandex.ru*

The article presents the findings of agent's role macrophage migration inhibitory factor in pathogenesis of different pathology, as well as the significance in prediction of the course and outcome of the disease.

*Keywords:* macrophage migration inhibitory factor; prediction; pathogenesis; the course character; outcome.

Одной из важных задач медицины является дальнейшее изучение механизмов формирования и хронизации патологического процесса. Возникает необходимость разработки и внедрения мало- и неинвазивных методов исследования, которые можно использовать для оценки тяжести течения, прогноза заболевания.

Одним из перспективных научных направлений является изучение генного полиморфизма миграцию ингибирующего фактора макрофагов (МИФ). МИФ был впервые описан в 60-е годы как один из первых цитокинов, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами и способный тормозить миграцию макрофагов *in vitro*. В 1993 г. удалось клонировать соответствующий ген, рекомбинантный белок МИФ человека, моноклональные антиМИФ антитела, а также охарактеризовать его функциональные свойства на молекулярном уровне. МИФ вырабатывается не только Т-активированными лимфоцитами, но и может экспрессироваться макрофагами, моноцитами, эпителиальными и дендритными клетками. МИФ содержится в цитоплазме клеток и быстро высвобождается при гипоксии, пролиферативной реакции или воздействии инфек-

ционного фактора [1]. С иммунологической точки зрения МИФ обладает плеiotропным действием – его можно охарактеризовать как один из основных провоспалительных цитокинов, обладающих отрицательным хемотаксическим эффектом, благодаря чему происходит мобилизация и аккумуляция фагоцитирующих клеток в очаге воспаления [2]. Одной из первых физиологических функций, описанных для МИФ, является способность тормозить противовоспалительный и иммуносупрессирующий эффект глюкокортикоидов, что важно для регулирования системного воспалительного ответа. МИФ также играет важную роль в процессе клеточной пролиферации, дифференцировке, апоптозе [3]. МИФ вызывает активацию и синтез таких цитокинов, как ИЛ-1, интерферона- $\gamma$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Доказана также и его нейроэндокринная роль: многие авторы признают МИФ как гормон передней доли гипофиза, участвующий на всех уровнях функционирования стресс-индуцируемой гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Неоспорима роль МИФ в генезе многих заболеваний, круг которых расширяется с каждым годом. Уровень МИФ в сыворотке крови может быть повышен при ряде



хронических заболеваний. Может служить в качестве биомаркера развития системной инфекции и сепсиса. Роли МИФ в развитии сепсиса и септического шока были посвящены работы Calandra T. и соавт., которые продемонстрировали высокую концентрацию циркулирующего МИФ у пациентов с сепсисом [4]. Bozza FA. и соавт. также подтвердили высокий уровень МИФ при сепсисе и пришли к выводу, что МИФ можно использовать как показатель неблагоприятного исхода заболевания [5]. Также было проведено два независимых исследования (Sprong T. и соавт., Emonts M. и соавт. [6-7]), в ходе которых у пациентов с сепсисом был выявлен высокий уровень МИФ, также была доказана сильная корреляционная связь между МИФ и тяжестью течения сепсиса ( $p < 0,001$ ).

Otukesh N. и соавт. доказали роль МИФ в качестве биомаркера почечной инфекции, а также его ценность в проведении дифференциальной диагностики пиелонефрита и цистита [8]. Доказано участие МИФ в генезе гломерулонефрита, аутоиммунных заболеваний почек. Безусловна роль МИФ в генезе онкологических заболеваний почек и мочевыводящих путей. Результаты, полученные в ходе исследования, проведенного Liu H., Chen G., Zhang W. и соавт., показывают, что избыточный синтез МИФ при лимфоидном раке мочевого пузыря способствует появлению у пациента метастазов [9].

Определение МИФ в моче также может служить биомаркером для диагностики поражения почек у детей с системной красной волчанкой [10]. МИФ играет роль в патогенезе и других системных заболеваний, таких как ревматоидный артрит [11], системная склеродермия [12], гранулематоз Вегенера и рецидивирующий полихондрит [13].

Подчеркнута важность МИФ в развитии заболеваний легких. Обнаружено, что у больных астмой повышен уровень МИФ в бронхоальвеолярной жидкости и в сыворотке крови [14]. Bargagly E. и соавт. в своем исследовании определили повышение МИФ в легочной ткани у больных с идиопатическим легочным фиброзом [15].

Клинические исследования, проведенные у больных раком предстательной железы, выявили у них высокую концентрацию МИФ в сыворотке крови [16], что дает возможность использовать концентрацию МИФ как показатель прогрессирования заболевания [17].

В литературе значительное внимание уделяется роли МИФ в механизме развития гинекологических заболеваний. Как показали исследования Wu S., Lian J., Tao H., Shang H., Zhang L., уровень МИФ может быть использован в качестве биомаркера для ранней диагностики и лечения рака шейки матки [18]. Krockenberger M., Kranke P., Häusler S. и соавт. подчеркивают, что уровень МИФ в сыворотке крови коррелирует с чувствительностью больных раком яичников к лечению препаратами, содержащими платину [19].

Значительный интерес представляют работы по исследованию МИФ при метаболических заболеваниях. В последнее время была доказана важность МИФ в патогенезе сахарного диабета II типа [20], резистентности к инсулину [21], ожирения [22], а также атеросклероза [23].

Роль МИФ доказана и в генезе заболеваний желудочно-кишечного тракта: неспецифического язвенного колита [24], в прогнозировании острого панкреатита, панкреонекроза [25], рака пищевода [26], желудка [27-28], кишечника [29] и др. Исследования, проведенные HarryHua-Xiang, Shiu-KumLam, Xiao-

RuHuang, Wai-ManWong, Suet-YiLeung, Siu-TsanYuen, Hui-YaoLanandChun-YuWong [30], показали, что концентрация МИФ+ T- лимфоцитов, МИФ+ макрофагов, МИФ+ эпителиальных клеток, а также МИФ мРНК клеток значительно повышается при хронических гастритах в особенности *Helicobacter pylori*-ассоциированных и коррелирует со степенью тяжести морфологических изменений в слизистой. Повышение уровня МИФ приводит к инфильтрации слизистой желудка воспалительными клетками, в том числе макрофагами, T- и B- лимфоцитами, увеличению экспрессии ФНО, IL-8, молекулы внутриклеточной адгезии 1 (ICAM 1), синтазы оксида азота, способствуя более тяжелым поражениям слизистой и язвообразованию. Показано, что МИФ – один из инициирующих факторов, «перекрывающих» хроническое воспаление на канцерогенез, вследствие нарушения баланса между клеточной пролиферацией и апоптозом [31]. Таким образом, проведенные исследования указывают на ключевую роль МИФ в развитии кислотозависимых заболеваний: уровень МИФ определяет тяжесть течения и исход болезни. В связи с этим Choi S. и соавт. была доказана эффективность анти-МИФ лечения [32].

Уровень и активность изучаемого цитокина зависит от полиморфизма гена, кодирующего МИФ. При носительстве некоторых аллелей синтез, высвобождение и активность МИФ при определенных условиях значительно повышается, что предрасполагает к развитию различной патологии. Так, He XX. и соавт. было показано значительное повышение риска развития клеточной атрофии и кишечной метаплазии у людей с хроническим гастритом, которые являются носителями МИФ - 173C аллеля. Ученые указывают, что генный полиморфизм МИФ способствует различным вариантам течения *H.pylori*-инфекции и может стать биомаркером исхода *H.pylori*-ассоциированного гастрита [33]. Было доказано, что МИФ -173G / C аллеля служит показателем высокого риска развития острого лимфобластного лейкоза у детей [34]. Данный генотип также имеет отношение и к развитию синдрома поликистозных яичников [35], высокому риску развития язвенного колита [36]. Носители МИФ -173C аллеля имеют значительно более высокую вероятность развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) по сравнению с G / G гомозиготными пациентами. Эти результаты подчеркивают роль МИФ в прогнозировании течения заболевания и предполагают, что скрининг МИФ генотипа в начале заболевания может выявить пациентов, нуждающихся в более агрессивном терапевтическом подходе [37].

Перспективным исследованием является изучение САТТ- полиморфизма МИФ: данный тетра nukлеотидный повтор (САТТ) был обнаружен в нуклеотидной последовательности гена, кодирующего МИФ с числом повторений от 5 до 8 раз и оказывающий значительное влияние на функциональную активность МИФ. Наиболее показательные данные приводят Arisawa T., Tahara T. и соавт. [38]: при наличии 7/7 аллеля САТТ повышается риск возникновения атрофии слизистой оболочки желудка (отношение шансов 9,69 при 95% уровня значимости). Кроме того, существует взаимосвязь указанного полиморфизма МИФ с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: при наличии аллеля 7/7 язвенная болезнь развивается в 6 раз чаще [39]. Доказана значимость МИФ в прогнозировании течения гепатоцеллюлярной карциномы. Пациенты с генотипом МИФ -794САТТ (5-8) при часто повторя-



ющейся данной нуклеотидной последовательности имели более неблагоприятный прогноз. Определение частоты повторов является ценным для разработки методов эффективной терапии и ведения таких пациентов [40].

Многочисленные клинические исследования указывают на значимость МИФ в качестве биомаркера раз-

личных хронических заболеваний, а способность предвидеть характер течения заболевания, его исход, дает возможность заблаговременно определить эффективную лечебную тактику, объем и содержание терапии, пути профилактики осложнений и неблагоприятных последствий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Simons D, Grieb G, Hristov M, Pallua N, Weber C, Bernhagen J, et al. Hypoxia-induced endothelial secretion of macrophage migration inhibitory factor and role in endothelial progenitor cell recruitment. // *J Cell Mol Med.* – 2011 – 11 - P.668-678.
2. Bernhagen J, Krohn R, Lue H, Gregory JL, Zerneck A, Koenen RR, et al. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. // *NatMed.* – 2007. – V.13, N.5. – P.587-596.
3. Mitchell RA, Liao H, Chesney J, Fingerle-Rowson G, Baugh J, David J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2002. – №99. – P.345-350.
4. Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, Pugin J, Metz CN, Hultner L, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. // *Nature Medicine.* – 2000. – V.6. – P.164-170
5. Bozza FA, Gomes RN, Japiassu AM, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. // *Shock.* – 2004. – V.22. – P.309-313.
6. Sprong T, Pickkers P, Geurts-Moespot A, van der Ven-Jongekrijg J, Neeleman C, Knaup M, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in meningococcal septic shock and experimental human endotoxemia. // *Shock.* – 2007. – V.27. – P.482-487.
7. Emonts M, Sweep FC, Grebenchtchikov N, Geurts-Moespot A, Knaup M, Chanson AL, et al. Association between high levels of blood macrophage migration inhibitory factor, inappropriate adrenal response, and early death in patients with severe sepsis. // *Clinical Infectious Diseases.* – 2007. – V.44, N.10. – P.1321-1328
8. Otukesh H, Fereshtehnejad SM, Hoseini R, Hekmat S, Chalian H, Chalian M, et al. Urine macrophage migration inhibitory factor (MIF) in children with urinary tract infection: a possible predictor of acute pyelonephritis. *Pediatric Nephrology.* 2009
9. Liu H, Chen G, Zhang W, Zhu JY, Lin ZQ, Gong ZC, Wang FQ, Jia J, Sun ZJ, Zhao YF. Overexpression of macrophage migration inhibitory factor in adenoid cystic carcinoma: correlation with enhanced metastatic potential. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012
10. Foote A, Briganti EM, Kipen Y, Santos L, Leech M, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology.* 2004
11. Onodera S, Tanji H, Suzuki K, Kaneda K, Mizue Y, Sagawa A, et al. High expression of macrophage migration inhibitory factor in the synovial tissues of rheumatoid joints. *Cytokine.* 1999
12. Wu SP, Leng L, Feng Z, Liu N, Zhao H, McDonald C, et al. Macrophage migration inhibitory factor promoter polymorphisms and the clinical expression of scleroderma. *Arthritis & Rheumatism.* 2006
13. Ohwatari R, Fukuda S, Iwabuchi K, Inuyama Y, Onoe K, Nishihira J. Serum level of macrophage migration inhibitory factor as a useful parameter of clinical course in patients with Wegener's granulomatosis and relapsing polychondritis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology.* 2001
14. Yamaguchi E, Nishihira J, Shimizu T, Takahashi T, Kitashiro N, Hizawa N, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in bronchial asthma. *Clinical & Experimental Allergy.* 2000
15. Bargagli E, Olivieri C, Nikiforakis N, Cintorino M, Magi B, Perari MG, et al. Analysis of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2009
16. Meyer-Siegler KL, Bellino MA, Tannenbaum M. Macrophage migration inhibitory factor evaluation compared with prostate specific antigen as a biomarker in patients with prostate carcinoma. *Cancer.* 2002
17. Muramaki M, Miyake H, Yamada Y, Hara I. Clinical utility of serum macrophage migration inhibitory factor in men with prostate cancer as a novel biomarker of detection and disease progression. *Oncology Reports.* 2006
18. Wu S, Lian J, Tao H, Shang H, Zhang L. Correlation of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphism with the risk of early-stage cervical cancer and lymphatic metastasis. *Oncol Lett.* 2011
19. Krockenberger M, Kranke P, Häusler S, Engel JB, Horn E, Nürnberger K, Wischhusen J, Diel J, Hönig A. Macrophage Migration-inhibitory Factor Levels in Serum of Patients with Ovarian Cancer Correlates with Poor Prognosis. *Anticancer Res.* 2012
20. Yabunaka N, Nishihira J, Mizue Y, Tsuji M, Kumagai M, Ohtsuka Y, et al. Elevated serum content of macrophage migration inhibitory factor in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000
21. Atsumi T, Cho YR, Leng L, McDonald C, Yu T, Danton C, et al. The proinflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor regulates glucose metabolism during systemic inflammation. *Journal of Immunology.* 2007
22. Church TS, Willis MS, Priest EL, Lamonte MJ, Earnest CP, Wilkinson WJ, et al. Obesity, macrophage migration inhibitory factor, and weight loss. *International Journal of Obesity.* 2005
23. Verschuren L, Kooistra T, Bernhagen J, Voshol PJ, Ouwers DM, van Erk M, et al. MIF deficiency reduces chronic inflammation in white adipose tissue and impairs the development of insulin resistance, glucose intolerance, and associated atherosclerotic disease. *Circulation Research.* 2009
24. Maaser C, Eckmann L, Paesold G, Kim HS, Kagnoff MF. Ubiquitous production of macrophage migration inhibitory factor by human gastric and intestinal epithelium. *Gastroenterology.* 2002
25. Rahman SH, Menon KV, Holmfield JH, McMahon MJ, Guillou JP. Serum macrophage migration inhibitory factor is an early marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Annals of Surgery.* 2007
26. Ren Y, Law S, Huang X, Lee PY, Bacher M, Srivastava G, et al. Macrophage migration inhibitory factor stimulates angiogenic factor expression and correlates with differentiation and lymph node status in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of Surgery.* 2005
27. Shun CT, Lin JT, Huang SP, Lin MT, Wu MS. Expression of macrophage migration inhibitory factor is associated with enhanced angiogenesis and advanced stage in gastric carcinomas. *World Journal of Gastroenterology.* 2005
28. Mohri Y, Mohri T, Wei W, Qi YJ, Martin A, Miki C, et al. Identification of macrophage migration inhibitory factor and human neutrophil peptides 1-3 as potential biomarkers for gastric cancer. *British Journal of Cancer.* 2009
29. Yasasever V, Camlica H, Duranyildiz D, Oguz H, Tas F, Dalay N. Macrophage migration inhibitory factor in cancer. *Cancer Investigation.* 2007
30. Harry Hua-Xiang Xia, Shiu-Kum Lam, Xiao-Ru Huang, Wai-Man Wong, Suet-Yi Leung, Siu-Tsan Yuen, Hui-Yao Lan, and Benjamin Chun-Yu Wong. Helicobacter pylori Infection Is Associated with increased expression of macrophage migratory inhibitory factor - by Epithelial Cells, T Cells, and Macrophages—in Gastric Mucosa. *JID* 2004
31. Mitchell RA, Liao H, Chesney J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory



- function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response. Proc Natl Acad Sci USA 2002
32. Choi S, Kim HR, Leng L, Kang I, Jorgensen WL, Cho CS, Bucala R, Kim WU. Role of macrophage migration inhibitory factor in the regulatory T cell response of tumor-bearing mice. J Immunol. 2012
  33. He XX, Yang J, Ding YW, Liu W, Shen QY, Xia HH. Increased epithelial and serum expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in gastric cancer: potential role of MIF in gastric carcinogenesis. Gut. 2006
  34. Xue Y, Xu H, Rong L, Lu Q, Li J, Tong N, Wang M, Zhang Z, Fang Y. The MIF -173G/C polymorphism and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population. Leuk Res. 2010
  35. Li C, Qiao B, Zhan Y, Qi W, Chen ZJ. First evidence of genetic association between the MIF-173G/C single-nucleotide polymorphisms and polycystic ovary syndrome. Reprod Immunol. 2011
  36. Przybyłowska K, Mrowicki J, Sygut A, Narbutt P, Dziki Ł, Dziki A, Majsterek I. Contribution of the -173 G/C polymorphism of macrophage migration inhibitory factor gene to the risk of inflammatory bowel diseases. Pol Przegl Chir. 2011
  37. Vivarelli M, D'Urbano LE, Stringini G, Ghiggeri GM, Caridi G, Donn R, Tozzi A, Emma F, De Benedetti F. Association of the macrophage migration inhibitory factor -173\*G allele with childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2008
  38. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, Kamiya Y, Fujita H, Nakamura M, Yoshioka D, Arima Y, Okubo M, Hirata I, Nakano H. Functional polymorphisms in the promoter region of macrophage migration inhibitory factor and chronic gastritis. Int J Mol Med. 2007
  39. Shiroeda H, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yamada H, Nomura T, Hayashi R, Saito T, Fukuyama T, Otsuka T, Yano H, Ozaki K, Tsuchishima M, Tsutsumi M, Arisawa T. Functional promoter polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor in peptic ulcer diseases. Int J Mol Med. 2010
  40. Yuan T, Tang C, Chen M, Deng S, Chen P. Influence of human MIF promoter polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis. Genet Mol Res. 2013

ПОСТУПИЛА 13.04.2013



Э.В. Дудникова, Н.Н. Кобзева, Е.С. Приходская

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОФИЛАКТИКУ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра детских болезней №1,*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29. E-mail: natalya\_kobzeva@bk.ru*

В статье представлены данные о патогенетических механизмах формирования атопического дерматита с учетом влияния микроорганизмов желудочно-кишечного тракта на становление иммунитета в младенческом возрасте, а также подчеркнута роль грудного вскармливания в профилактике атопии.

*Ключевые слова:* атопический дерматит, кишечная микрофлора, иммунитет, грудное вскармливание.

E. V. Dudnikova, N. N. Kobzeva, E. S. Prihodskaja

## THE NEW LOOK AT PREVENTION OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN'S EARLY AGE

*Rostov State Medical University,  
Department of Children Diseases №1*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: natalya\_kobzeva@bk.ru*

The article provides scientific data on pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis formation with regard to the influence of microorganisms of the gastro-intestinal tract on the formation of immunity in infancy; the role of breastfeeding in the prevention of atopy is emphasized.

*Keywords:* atopic dermatitis, intestines micro flora, immunity, breastfeeding.



Ведущая роль иммунных механизмов в патогенезе атопического дерматита не вызывает сомнения. Наследственная предрасположенность к аллергическим реакциям и заболеваниям в семье способствует более раннему ее выявлению [1]. Риск развития атопии равен: 0-20% - если ни один из родителей не имеет ее признаков, 30-50% - если они есть у одного из родителей, 60-100% - если оба родителя страдают атопией.

Атопия, как правило, ассоциируется с развитием аллергических болезней и реакций, протекающих по немедленному типу.

С позиции современных достижений аллергологии и клинической иммунологии атопию рассматривают как врожденную склонность к гиперпродукции общего IgE и специфических IgE, присутствие которых в периферической крови можно выявить кожными пробами с аллергенами.

По механизму развития атопические болезни – IgE-опосредованные заболевания, где в большинстве случаев имеются IgE-опосредуемые иммунологические реакции, и сравнительно редко они формируются при участии цитотоксических, иммунокомплексных и клеточно-опосредованных реакций. Гиперпродукцию общего и специфического IgE рассматривают как следствие дисбаланса Th2 и Th1 лимфоцитов с преобладанием Th2 – клеточного ответа.

В развитии атопических болезней велика роль как врожденного, так и приобретенного (адаптивного) иммунитета.

Система врожденного иммунитета представляет собой базовые иммунологические защитные механизмы. Она включает физиологические барьеры, например кожу, а также слизистые оболочки дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2].

Слой слизи, выстилающий внутреннюю стенку кишечника, обеспечивает механическую защиту от патогенных микробов. Специфические клетки в циркулирующей крови и тканях, такие как фагоциты и естественные киллеры, также являются компонентами системы врожденного иммунитета и обеспечивают раннюю фазу неспецифической защиты, которая является основной защитой организма до тех пор, пока модулируется ответ адаптивной иммунной системы.

Система приобретенного иммунного ответа формируется со временем и требует воздействия определенных антигенов, специфична по отношению к ним и характеризуется иммунологической памятью. Ключевую роль в функционировании системы приобретенного иммунного ответа играют В- и Т-лимфоциты. Особая роль отводится подклассу, именуемому Т-хелперами (Th), несущими на мембранах гликопротеин CD-4. Из числа Th, в зависимости от вида продуцируемых ими цитокинов (химических веществ, которые активизируют хемотаксис других иммунных клеток), выделяют: Th1, Th2 и TReg (регуляторные) клетки [3].

Th1 клетки активируют провоспалительный тип реакции посредством высвобождения интерлейкина-2 (IL-2) и гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ), которые способствуют пролиферации Т-лимфоцитов и активации макрофагов, играющих важную роль в воспалительных механизмах иммунной защиты организма. Однако чрезмерная выработка указанных провоспалительных цитокинов может вызвать развитие реакции гиперчувствительности замед-

ленного типа или воспалительных заболеваний кишечника.

Th2-клетки стимулируют высвобождение IL-4, IL-5, IL-10, которые влияют на хемотаксис эозинофилов и, в свою очередь, могут привести к развитию аллергических реакций.

TReg-клетки играют важную роль в формировании толерантности к бактериальным или пищевым антигенам.

Пищевые и бактериальные антигены, присутствующие в просвете кишечника, являются ключевым фактором активизации дифференциации Т-лимфоцитов.

Продукция антител к специфическим антигенам является одним из важнейших компонентов функционирования системы приобретенного иммунного ответа. За распознавание антигенов и продукцию антител отвечают В-лимфоциты, среди которых важная роль отводится классу иммуноглобулина А (IgA) [4]. Основная функция IgA, секретируемого в просвет кишечника, – защита поверхности слизистой оболочки от условно-патогенных микроорганизмов. При этом кишечная микрофлора играет основную роль в стимуляции секреции IgA. Установление баланса кишечной микрофлоры может иметь существенное значение в функционировании системы врожденного и приобретенного иммунного ответа. Например, бактерии стимулируют секрецию слизи и муцина в слизистой оболочке кишечника, обеспечивая первую линию защиты против патогенных микроорганизмов [3].

Некоторые бактерии могут повышать активность выработки секреторного IgA [5,6]. С другой стороны, определенные представители кишечной микрофлоры могут оказывать иммуносупрессивное действие. Иммунный ответ на антигены подавляется путем угнетения пролиферации Т-лимфоцитов, продуцирующих Th-1 и Th-2-цитокины.

Таким образом, кишечная микрофлора может проявлять иммуномодулирующее действие, защищая организм от инфекции, и при этом уменьшать чрезмерную экспрессию воспалительных клеток, которые могут обусловить развитие аллергии или воспалительных заболеваний кишечника [3].

Недостаточное воздействие бактериальных и других антигенов в раннем детстве в условиях индустриального развития общества является одной из причин развития аллергических заболеваний, в том числе атопического дерматита [7]. Развитие атопии может быть вызвано гиперреакцией Th-2-клеток на аллергены, что приводит к повышению продукции IgE - медиатора различных аллергических проявлений, с другой стороны, активное функционирование Th-1- клеток может угнетать выработку IgE [8,9].

У младенцев изначально преобладает иммунный ответ Th-2-типа, однако сразу после рождения их иммунная система подвергается воздействию различных аллергенов, поддерживающих данный тип реагирования [10]. В дальнейшем под влиянием микроорганизмов на слизистую оболочку кишечника баланс типов иммунного ответа сдвигается в сторону Th-1, благодаря чему уменьшается риск развития аллергии. Такой механизм поддерживает концепцию, согласно которой для нормального становления иммунной системы ребенка необходимо воздействие сбалансированной кишечной микрофлоры и микроорганизмов окружающей среды.



Микрофлора кишечника младенца оказывает существенное влияние на здоровье и развитие ребенка. Более низкая частота возникновения аллергии у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, может быть отчасти обусловлена именно различиями в составе микрофлоры кишечника у детей, получающих молочные смеси и не получающих грудное молоко [11, 12].

Бифидо- и лактобактерии, принимаемые перорально, входящие в состав грудного молока, могут оказывать положительное воздействие на механизмы формирования сбалансированного Т-хелперного ответа [8], а также стимулировать выработку ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста- $\beta$ , которые играют важную роль в развитии иммунных реакций аллергического типа. Сбалансированный состав кишечной микрофлоры способствует развитию иммунного ответа по Th-1-типу [13]. У новорожденных с преобладанием ответа по Th-2-типу и высокой проницаемостью слизистой оболочки кишечника нормальная кишечная микрофлора может снижать предрасположенность к атопическим заболеваниям.

Особый интерес вызывает взаимосвязь между состоянием микрофлоры и продукцией секреторных иммуноглобулинов. Преобладающий на поверхности слизистых оболочек секреторный иммуноглобулин А (sIgA) защищает их от потенциальных патогенов [14], а также нейтрализует токсины и факторы вирулентности патогенных микроорганизмов. Микрофлора оказывает важное влияние на синтез sIgA в кишечнике. Значительное количество sIgA содержится в грудном молоке, поэтому у детей, находящихся на грудном вскармливании, происходит естественная стимуляция синтеза и секреция IgA [15]. Вместе с тем у детей, находящихся на искусственном вскармливании молочными смесями, в неонатальном периоде sIgA в кале практически не обнаруживается [16, 17].

Нарушение функции защитного барьера слизистой оболочки кишечника играет важную роль в патогенезе атопического дерматита. Установлена взаимосвязь между показателями повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника и степенью тяжести дерматита.

К настоящему времени еще четко не определено необходимое количество и соотношение в микрофлоре кишечника комменсальных бактерий, при которых эти микроорганизмы оказывают наиболее благоприятное влияние на здоровье и развитие младенцев. Вместе с тем доказано, что резидентные лакто- и бифидобактерии могут обладать противомикробным действием и влиять на местный и общий иммунитет. Более низкая частота возникновения кишечных инфекций и функциональных нарушений ЖКТ у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, может быть отчасти обусловлена различиями в составе микрофлоры таких детей и младенцев, получающих молочные смеси [11, 18].

Нормальная кишечная микрофлора обеспечивает резистентность к колонизации патогенными микроорганизмами и, таким образом, выполняет функцию важного компонента защитного барьера кишечника. Количественные и качественные нарушения состава кишечной микрофлоры у младенцев и детей раннего возраста могут выступать в роли важного фактора, предрасполагающего к развитию определенных патологических состояний, в частности аллергических реакций, воспалительных заболеваний кишечника [19].

Бифидо- и лактобактерии грудного молока идут на поддержание функции защитного барьера слизистой оболочки кишечника и на механизмы местного иммунитета.

Результаты исследований Pohjavuori E. и др. [15, 20] свидетельствуют о том, что регулярный прием пробиотиков (бифидо- и лактобактерий) позволяют стабилизировать функцию защитного барьера слизистой оболочки кишечника, а также играют определенную роль в модулировании аллергических реакций, что в свою очередь приводит к уменьшению выраженности симптомов атопии (в частности проявлений атопического дерматита, связанного с аллергией на белок коровьего молока).

Пищевая сенсibilизация может быть результатом отсутствия нормальной микрофлоры кишечника, нарушения заселения последнего интестинальной флорой в неонатальном периоде, играет ведущую роль в генерации Th-2-клеток и, таким образом, препятствует формированию оральной толерантности. Доказано, что пробиотики способствуют разрушению антигена в кишечнике [21].

Изменению микрофлоры кишечника способствует комбинированное применение пре- и пробиотиков. Бифидогенным эффектом обладают такие компоненты грудного молока, как молочная сыворотка и лактоферрин [22], а также олигосахариды грудного молока, вторая по величине углеводная фракция после лактозы.

Известно, что олигосахариды представляют собой протеины пребиотиков, они избирательно облегчают рост бифидо- и лактобактерий в кишечнике новорожденных детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, и присутствуют в грудном молоке примерно в том же объеме, что и белки [20]. В настоящее время известно более 100 различных олигосахаридов, часть которых имеет более высокую молекулярную массу и обладает сложной структурой. Пребиотики – олигосахариды, являясь неперевариваемыми ингредиентами пищи, способствуют селективной стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерий. Бифидогенные бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов [23].

В реализации пищевой сенсibilизации на пищевые антигены участвует и IgG-иммунный ответ, имеющий тенденцию к снижению с возрастом, именно поэтому непереносимость белков коровьего молока исчезает у 50% детей к 1 году, у 70% - к 2 годам, у 85% к 3-м, у 90-95% - к 5 и 10-летнему возрасту [2, 20].

Таким образом, развитие атопического дерматита предполагает контакт антигена с клетками иммунной системы кишечника. Любое повреждение иммунной системы повысит выработку как IgG, так и IgE. У лиц с генетической предрасположенностью к аллергии это приводит к гиперпродукции IgE.

В профилактике атопии положительная роль отводится грудному вскармливанию, играющему важную роль в становлении кишечной микрофлоры [24].

Таким образом, все приведенные данные свидетельствуют о положительном влиянии грудного вскармливания и высокой значимости поступления пребиотиков при искусственном вскармливании на становление кишечной микрофлоры младенцев и профилактике атопии [2].

*Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 8108 от 23.10.2012 г.*



## ЛИТЕРАТУРА

1. Алаболкин И.И., Ревякина В.А. Пищевая аллергия у детей. - М.2010. - С.187.
2. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями. - М.2011. - С.10-29.
3. Bjorkston B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* - 2005. - № 5 (3). - P.249-53.
4. Хоце М. Сааведра, Пробиотики и здоровье ребенка. - М.2010. - С. 5-65.
5. Gronlund M.M., Arvilommi H et al. Importance of intestinal colonization in the maturation of humoral immunity in early infancy : a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 month // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* - 2000. - 83. - P. F186 - F192.
6. Becker A.B., Chan -Yeung M. Primary prevention of asthma // *Curr Opin Pulm, Med.* - 2002. -V. 8. -P.16-24.
7. Сергеева Ю.В. Атопический дерматит. Новые подходы к профилактике и наружной терапии. - М.2005. - С.3-19.
8. Bjorksten B. Allergy prevention. Interventions during pregnancy and early infancy // *Clin. Rev Allergy Immunol.* - 2004. - V. 26. - P. 129-38.
9. Aldinucci, Bellussi I. et al. Affects of dietary yoghurt on immunological and clinical parameters of rhinopathic lactis (MN 019) // *Eur J. Clin Nutr.* - 2000. - V. 56. -P. 1155-61.
10. Arshad S.H. Food allergen avoidance in primary prevention of food allergy // *Allergy* - 2001. -V. 56 (suppl.67).- P.113-6.
11. И.Я., Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В. и др. Смесь на основе частично гидролизованных белков молока и профилактики и лечении атопического дерматита с легким течением у детей первого года жизни. // *Вопросы детской диетологии.* - 2003. - №2(1). - С.9-13.
12. Barone K.S., Reily M.R., Ffngan M.P., Mihael J.G. Abrogation of oral tolerance by feeding encapsulated antigen. // *Cell. Immunol.* - 2000. - 199(2). - P.65-72.
13. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant // *Vaccine.* - 2003. - V. 21. - P.3382-8.
14. Brandtzaeg P. Role of Secretory antibodies in the defence against infection. // *Int. J. Med. Microbiol.* - 2003. - V.293. - P.3 - 15.
15. Pessi T., Sutas Y, Hurme M, Isolaury E. Interleukin -10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* JJ. // *Clin Exp. Allergy* 2000. - V.30. - P.18048.
16. Brandtzaeg P. Role of Secretory antibodies in the defence against infection. // *Int. J. Med. Microbiol.* - 2003. - V. 293. - P.3 - 15.
17. Moreau, MC and Baforiau - Routhiau V. Influence of resident intestinal microflora on the development and functions of the intestinal - associated lymphoid tissue. Fuller R. and Pedington . J 69-114.2000. Dordrecht, the , Netherlands, Kluwer academic Publishers. Probiotics 3.
18. Горелов А.В., Усенко Д.В. Пробиотики: механизмы действия и эффективность при инфекциях желудочно-кишечного тракта // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* - 2006. - №4. - С.53-7.
19. Mullie C., Yazourt A., Thibault M. et al. Increased poliovirus - specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants : randomized double blind , placebo - controlled trial // *Pediatr. Res.* - 2004. - №56. - P. 791- 5.
20. Pohjavuori E., Viljanen Metal. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN - gamm production in infants with cow`s milk allergy // *J. Allergy Clin Immunol.* - 2004. - V. 114. - P. 131-6.
21. Bukker - Zierikzee A.M., Tol E.A., Kroes H., Alles M.S., Kok F.J., et al. Faecal sIgA secretion in infants fed on pre or probiotic infant formula // *Pediatr. Allergy Immunol* - 2006. - V. 17. - P. 134-40.
22. Kuhler H., Donarski S., Stocts Beta .Antibacterial characteristics in the feces of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life // *Pediatr Gastroenterol Nutr* - 2002. - V.34. - P.188-93.
23. Mullie C., Yazourt A., Thibault M. et al. Increased poliovirus - specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants : randomized double blind , placebo - controlled trial // *Pediatr. Res.* - 2004. - V.56. - P. 791- 5.
24. Morelli L. Probiotics: clinics and/or nutrition // *Digest. Liver Dis.* - 2002 - V.34(2) - P.8-11.

ПОСТУПИЛА 14.04.2013



**В.Г. Овсянников, С.В. Шлык, А.Е. Бойченко, В.В. Алексеев,  
Н.С. Алексеева, О.А. Каплунова**

## **ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ВИСЦЕРАЛЬНОЙ БОЛИ**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра патологической физиологии, кафедра нормальной анатомии  
Россия, 344022, г.Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: ovsyannikov\_vg@mail.ru*

В статье анализируются особенности висцеральной боли и ее патогенез. Роль рецепторного аппарата, воспринимающего аллогенную информацию, проводниковых структур, роль спинного и головного мозга в формировании висцеральной боли. В статье анализируются медиаторы боли, нейротрансмиттеры спинного мозга, теории отраженной боли.  
*Ключевые слова:* висцеральная боль, медиаторы боли, сенситизация, отраженная боль.

**V.G. Ovsyannikov, S.V. Shlyk, A.E. Boychenko, V.V. Alekseev,  
N.A. Alekseeva, O.A. Kaplunova**

## **FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF VISCERAL PAIN**

*Rostov State Medical University,  
Department of pathological physiology, department of normal anatomy  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: ovsyannikov\_vg@mail.ru*

Peculiarities of visceral pain and its pathogenesis are analyzed in the article. The article presents role of receptor apparatus, which accepts algogenic information, conducting structures role of spinal cord and brain in the formation of visceral pain. The pain mediators, neurotransmitters of spinal cord, and the theory of referred pain are analyzed.

*Keywords:* visceral pain, pain mediators, sensitization, referred pain.

**В**исцеральная боль возникает при патологических изменениях во внутренних органах – печени, почках, сердце, органах желудочно-кишечного тракта, матки, предстательной железе. По мнению ряда авторов [1-5] для висцеральной боли характерны следующие особенности:

1. Повреждение органов, например разрез, ожог, разможжение, не всегда сопровождается формированием висцеральной боли как при злокачественных опухолях с разрушением структуры органа, например легких, почек, мозга. Известно, что в паренхиме почек, печени, селезенки не обнаружены болевые рецепторы, но они имеются в капсуле и серозном покрове. Количество болевых рецепторов во внутренних органах значительно меньше по сравнению с кожей. Внутренние органы, особенно полые мышечные, весьма чувствительны к растяжению, обусловленному воспалением, закупоркой камнем, опухолью, скоплением газа, жидкости.

2. Сокращение гладкой мускулатуры внутренних органов рассматривается как важный этиологический и патогенетический фактор висцеральной боли (спазм гладкой мускулатуры пищевода, желудка, кишечника, желчных протоков).

3. Нарушение кровообращения (ишемия, венозная гиперемия, тромбоз, эмболия, развитие воспаления) обуславливают повреждение клеточных элементов, явления отечности и растяжение капсул и серозных оболочек. По мнению Ю. Шульпековой, В. Ивашкина [4], в возникновении висцеральной боли важная роль принадлежит раздражению рецепторов артерий, находящихся в наружной и средней их оболочке.

4. Механическое сдавление внутренних органов вызывает формирование висцеральной боли не только вследствие механического раздражения болевых рецепторов, но и в результате нарушения кровообращения.

5. Висцеральная боль диффузная и плохо локализуемая. Известно, что висцеральные афферентные пути



проходят по блуждающему нерву в ствол мозга к ядру tractussolitaries, а по симпатическим (висцеральным) и парасимпатическим (тазовым) в задние рога спинного мозга [6]. Большинство болевых (ноцицептивных) сигналов передается по симпатическим нервам [7]. Немиелинизированные (С-волокна) составляют наибольшую группу афферентных висцеральных нервов. Соотношение в них немиелинизированных С-волокон к миелинизированным А-волокам равно 10 к 1. Такое соотношение найдено в блуждающем нерве [5]. Именно протопатическая болевая чувствительность и опосредуется по медленно проводящим немиелинизированным С-волокам. С этой особенностью, а также с отсутствием или малым количеством ноцицепторов связывают формирование плохо локализованной висцеральной боли [1].

6. Висцеральная боль, особенно при патологии желудочно-кишечного тракта, нередко носит симметричный характер, что, по мнению Ю.Шульпековой, В.Ивашкина [4], обусловлено двусторонней чувствительной иннервацией.

Нередко висцеральная боль отраженная, то есть проецируется на поверхности тела, возникает при поражении всех внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, желчных и мочевыводящих путей, женских репродуктивных органов, сердца) и сопровождается двигательными и автономными рефлексами. При этом мышечная боль появляется не только при сильном поражении или растяжении, но и при минимальном [8, 9]. По данным Ю. Шульпековой, В. Ивашкина [4], при патологии нижнего отдела пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поперечной ободочной кишки, почечных лоханок боль проецируется в верхнем отделе брюшной полости, преимущественно в надчревной области. При патологии поджелудочной железы, тонкой и слепой кишки, аппендикса боль ощущается в окологупочной области. При патологии сигмовидной кишки, органов малого таза боль ощущается в надлобковой области. К важным особенностям отраженной боли относят формирование гипералгезии в участке отражения боли, как в коже, так и в мышцах, иногда достаточно долгий период (нередко часами).

8. Висцеральная боль обычно сопровождается выраженными вегетативными расстройствами (бледность кожных покровов, изменение пульса, артериального давления, частоты дыхания, обильное потоотделение, тошнота, рвота). При висцеральной боли ограничивается двигательная активность и больной занимает вынужденное положение тела.

9. Отмечают половые различия восприятия висцеральной боли. По данным R.D.Gerwin [8] хроническая висцеральная боль регистрируется у женщин чаще, чем у мужчин, что связывают с влиянием гормональных факторов, таких как эстрогены, прогестерон и тестостерон на функции органов, а также социальных и психологических факторов. У женщин более часто наблюдается головная боль (мигрень), болевой синдром в спине, болевой синдром при фибромиалгии, синдроме раздраженного кишечника, интерстициальном цистите.

10. Имеются особенности лечения висцеральной боли. Например, по данным К.А.Согомонян с соавт. [10] такой препарат, как стодол, эффективен при лечении соматической боли, а при висцеральной боли его эффекты недостаточны и требуют дополнительного использования нестероидных противовоспалительных средств и аттрактантов.

## Болевые рецепторы внутренних органов

Болевые рецепторы отсутствуют в паренхиме печени, почек, селезенке, но имеются в капсулах, серозном покрове, в наружной и средней оболочках артерий. По мнению F.Cervero [3], повреждение и возможность повреждения не всегда вызывают формирования висцеральной боли, и поэтому достаточно сложно отличить болевое и неболевое воздействие на внутренние органы. Висцеральные первичные афференты достаточно богаты субстанцией P [3, 11].

В разных органах описаны различные болевые рецепторы [3]. В сердце имеется группа рецепторов, связанных с немиелинизированными афферентными волокнами, имеющими специфическую чувствительность к химическим веществам, высвобождаемым при ишемии миокарда. Такие рецепторы возбуждаются только при болевых воздействиях и не реагируют на неболевые. В слизистой легких и дыхательных путях имеются рецепторы, которые реагируют в виде жгучей боли при ингаляции химических раздражающих веществ. В легких также обнаружены специальные «J-рецепторы» вовлекаемые в формирование боли при легочном отеке и эмболии.

В полых внутренних органах рецепторы, локализованные в мышечной стенке, реагируют на растяжение, изометрическое сокращение, и их возбуждение может вызывать боль при достижении определенной интенсивности этих воздействий, а также при ишемии и введении брадикинина и калия. В желчных путях такого животного, как хорек, обнаружена популяция рецепторов, которые активируются только при максимальном болевом растяжении желчных путей, при неболевом растяжении они не возбуждаются. Висцеральные рецепторы желудочно-кишечного тракта – полимодальные и реагируют на механическое, химическое и температурное воздействие.

Во всех внутренних органах и в коже [12] обнаружены и так называемые «молчаливые или спящие» ноцицепторы, не реагирующие на механическое, температурное и химическое воздействие. Однако при воспалении внутренних органов такие рецепторы возбуждаются, например, при растяжении мочевого пузыря или прямой кишки [2, 13, 14]. В экспериментах на животных была доказана важность вовлечения механически нечувствительных рецепторов в формирование боли при воспалении, что по мнению вышеуказанных авторов свидетельствует и о количественном, и о качественном отличии афферентной информации, формирующей боль от нормального органа и при его воспалении. Так, при растяжении мочевого пузыря (50 мм рт. ст.) регистрируется 4500 имп/сек, из которых только 5% проходят по тонким безмиелиновым волокнам. При воспалении количество потенциалов действия удваивается, и проходят они преимущественно по тонким безмиелиновым волокнам. По данным G.F. Gebhart [14] все висцеральные афферентные аксоны представлены тонкими А-дельта миелинизированными и немиелинизированными (С-афференты) волокнами. Полые внутренние органы иннервируются двумя популяциями механочувствительных афферентных волокон. Большая группа (70-80%) имеет низкий порог чувствительности на растяжение, меньшая группа (20-30% афферентов) имеет высокий порог чувствительности (больше 30мм. рт. ст). При воспалении полых внутренних органов (синдром раздраженного кишечника) чувствительность висцеральных афферентов значительно увеличивается в



ответ на меньшее механическое растяжение. Это свидетельствует о формировании гипералгезии при развитии воспаления в органах желудочно-кишечного тракта.

Действие алгогенов на периферические ноцицепторы [12] реализуется путем взаимодействия с их мембранными рецепторами, которые в настоящее время обнаружены к брадикинину, серотонину, простагландинам, АТФ, капсаицину, гистамину, иону водорода. Ноцицептивный фактор способствует высвобождению и накоплению ряда медиаторов воспаления, таких как калий, водород, аденозин, серотонин, брадикинин, простагландины, ФНО-альфа, которые могут вызывать периферическую сенсibilизацию болевых афферентных волокон, не возбужденных (спящих) ноцицепторов, что приводит к снижению болевого порога и, следовательно, к повышению чувствительности. Это явление получило название – **первичная гипералгезия** [15, 16]. Важное значение в формировании первичной гипералгезии, особенно при воспалении, придают периферическому медиатору – фактору роста нерва. Он регулирует экспрессию другого нейротрофина – нейротрофического фактора мозгового происхождения (**Brain-derived neurotrophic factor**), который действует как центральный модулятор боли [17]. Кроме того в этот процесс формирования висцеральной гиперчувствительности вовлечены также транзитный рецепторный потенциал ванилоидных рецепторов 1 и 4, протеазой активированные рецепторы 4-2, оксид азота, натриевые каналы (voltage-gated sodium channels).

В основе передачи болевого импульса от ноцицепторов в ЦНС лежит деполяризация с формированием потенциала действия, и в этом процессе важная роль принадлежит ионным каналам. Выяснение их роли важно с точки зрения лечения боли путем действия на них фармакологических средств. В обстоятельных статьях зарубежных авторов [18, 19] проанализирована роль различных ионных каналов в формировании боли и гипералгезии. Ванилоновые рецепторы (VR-1) рассматриваются как температурно-чувствительный ионный канал для формирования боли при действии температуры. Чувствительные нейроны имеют АТФ-воротный ионный канал. Ионные каналы, открываемые при действии АТФ, обозначаются как P2X-рецепторы. При повреждении клеток АТФ высвобождается и содействует формированию боли, а аденозин подавляет синаптическую передачу в спинном мозге. Таким образом, АТФ открывает пресинаптические ионные каналы, а аденозин их ингибирует. Чувствительные к кислоте ионные каналы ноцицепторов активируются, если рН изменяется в пределах от 7,4 до 7,0.

Важная роль в возникновении, проведении и модуляции боли принадлежит натриевым каналам. В зависимости от чувствительности натриевых каналов к тетрадоксину (ТТХ) выделяют чувствительные (ТТХ-S) и нечувствительные (ТТХ-R) **натриевые каналы**. Повышение чувствительности к боли связывают с увеличением чувствительных каналов, а также с вовлечением в процесс так называемых спящих натриевых каналов [19]. Одновременно показано, что медиаторы воспаления, за исключением брадикинина, оказывают модулирующее влияние на рецепторы, резистентные к тетрадоксину. Ингибиторы натриевых каналов ослабляют интенсивность боли [20].

Таким образом, как специфические болевые, так и неспецифические рецепторы принимают участие в формировании висцеральной боли, хотя их точная функциональная роль окончательно не уточнена.

## Нейротрансмиттеры спинного мозга

Большинство клеток задних рогов спинного мозга получают импульсы от внутренних органов, рецепторов кожи и глубоких тканей (висцеросоматических нейронов). Висцеросоматическая конвергенция – это особенность в формировании висцеральной боли, с чем во многом связано и формирование отраженной боли [21, 22]. В спинном мозге висцеральные афферентные волокна поступают в I и V пластины задних рогов спинного мозга [23]. Высказывается предположение, что нейроны студенистого вещества обеспечивают интеграцию чувствительных сигналов кожи, а не передачу всех сигналов чувствительности [3].

В спинном мозге глутамат, являясь главным трансмисмиттером и воздействуя на NMDA(n-метил-D-аспартат)-рецепторы, способствует гипералгезии и формированию устойчивой боли. Важная роль принадлежит также субстанции P, кальцитонин-ген связанному пептиду (кокальцигенин), серотонину, норадреналину, опиатам и нейрокинин-1 рецепторам [24, 12, 25]. По данным С.Е. Urch [26], болевой импульс, поступающий в задние рога спинного мозга, вызывает деполяризацию, сопровождающуюся поступлением в клетки ионов натрия и кальция с высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров – глутамата, субстанции P или ингибиторных - энкефалины, ГАМК. Они действуют пре- или постсинаптически на интернейроны, способствуя передаче импульсов в ЦНС и модуляции боли на уровне задних рогов спинного мозга не только локально, но и за счет нисходящих ингибиторных влияний норадренергических и серотонинергических.

Исследования на экспериментальных животных и у людей с раковым поражением внутренних органов с использованием общих анестетиков позволяют предположить, что эффект анестетиков связан с влиянием на NK-1, глутаматные, АМРА (амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) рецепторы, а также СаМ-киназу, протеин-киназу С и МАР-киназу в задних столбах спинного мозга, которые и содействуют нейротрансмиссии висцеральной боли. По мнению А.Н.Барнинова [27], формирование защитных реакций, например одергивание, реализуется через глутамат опосредованное возбуждение АМРА-рецепторов, в то время как возбуждение NMDA-рецепторов обеспечивает развитие сенситизации. Полагают, что возбуждение ноцицептивных рецепторов сопровождается входом кальция в ноцицептивные нейроны [28, 29]. Это вызывает активацию многих внутриклеточных белковых киназ, регулирующих фосфорилирование глутаматных рецепторов в постсинаптических нейронах задних столбов спинного мозга и через медиацию ряда транскрипционных факторов увеличивает экспрессию NK-1 рецепторов, что и приводит к повышению чувствительности задних столбов спинного мозга. Указывают и на другой, не менее важный, эффект активации внутриклеточных белковых киназ – это долговременное потенцирование активности спинальных ноцицептивных нейронов.

## Сенситизация при формировании висцеральной боли

Выделяют **периферическую** и **центральную сенситизацию**. Повышение чувствительности внутренних органов к боли связывают с накоплением при ишемии и вос-



палении ионов калия, кининов, гистамина, серотонина, простагландина E2, фактора роста нервов, которые могут вызвать дополнительное повреждение ткани и биохимическую инициацию висцеральной гипералгезии. В последнее время показано [30], что такой цитокин, как интерлейкин 1-бета, образуемый при воспалении, быстро и прямо возбуждает ноцицепторы, вызывая генерацию потенциала действия, что и способствует формированию периферической гиперчувствительности.

Важное значение в формировании периферической сенсibilизации (гипералгезии) висцеральной боли придается фактору роста нерва. Установлено, что экзогенное введение в мочевого пузырь фактора роста нерва при неболевом и болевом механическом растяжении мочевого пузыря увеличивается количество разрядов по А-дельта и С-волокам [2]. Гипералгезию регистрировали в течение 3 часов, и она была максимальной в конце наблюдения. Авторы полагают, что фактор роста нерва действует прямо на рецепторы первичных афферентов.

Доказана возможность эндогенного образования фактора роста нерва как на периферии, так и в ЦНС, особенно, при формировании воспаления во внутренних органах [31, 2]. Авторы предполагают несколько источников образования фактора роста нерва: макрофаги, тучные клетки, а также Шванновские клетки нервных волокон. Имеются сведения, что глиальные макрофаги и лимфоциты головного мозга образуют также ФНО-альфа, интерлейкин 1-бета и простагландины, которые, по мнению J. Fioramonti, L. Bueno [32], могут модулировать не только соматическую, но и висцеральную боль, формируя, например, аллодинию при растяжении прямой кишки у крыс. Такая центральная гипералгезия может быть воспроизведена инъекцией в желудочек мозга IL-1 и ФНО-альфа и исключена введением интрацеребрально их рецепторных антагонистов.

Центральная сенситизация формируется в нейронах задних рогов спинного мозга. Наиболее важными факторами центральной болевой сенсibilизации называют простагландин E2, NMDA (n-metild-aspartat) рецепторы задних рогов спинного мозга [33, 16]. Модуляция активации нейронов заднего рога спинного мозга формируется как результат облегчения или подавления восходящих и нисходящих импульсов [8]. По мнению А.Н. Баринаева [27], патофизиологической основой повышения чувствительности (взвинчивания) в задних рогах спинного мозга является возникновение медленных постсинаптических потенциалов вследствие выделения глутамата, субстанции P, кальцитонин-ген-связанного пептида, которые приводят к возбуждению NMDA рецепторов, открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов и длительной деполяризации постсинаптической мембраны нейронов задних рогов спинного мозга. Следствием этого является формирование аллодинии (появление ощущения боли даже на неболевые воздействия).

Важное значение в формировании центральной гипералгезии принадлежит Т-кальциевым каналам гиперполяризованных нейронов зрительного бугра, способных генерировать вспышку потенциалов действия. В опытах на мышах было показано, что при висцеральной боли, воспроизводимой введением уксусной кислоты интраперитонеально, происходит активация Т-кальциевых каналов вентропостеролатеральных нейронов зрительного бугра с формированием вспышки (взрыва) потенциалов действия. У мышей с дефицитом Т-кальциевых каналов в

зрительном бугре регистрируются только отдельные потенциалы, а не их вспышка [34].

В формировании центральной гипералгезии важное значение придается активации системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, особенно при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта [16]. Установлено, в частности, у добровольцев, что кортикотропин гипоталамуса вызывает гиперчувствительность прямой кишки в ответ на повторное колоректальное растяжение. Экспериментальные исследования показали важную роль повышения уровня кортикостерона в миндалевидном ядре мозга в формировании гипералгезии при колоректальном болевом растяжении у самок крыс [34]. Авторы исследовали изменение болевой чувствительности в зависимости от фазы эстрального цикла у самок крыс. Показано, что пик гормона в плазме крови регистрируется в фазе проэструс, а самый низкий его уровень наблюдается в фазе эструс. Циклирующие самки крыс более чувствительны к боли, вызванной колоректальным растяжением в фазе проэструс по сравнению с фазами мета- или эструс. Анализ клинического материала показывает, что здоровые женщины более чувствительны к боли в лютеиновую фазу по сравнению с фолликулярной фазой [36].

Конвергенция висцеро-соматических и висцеро-висцеральных сенсорных путей на уровне спинного мозга содействует не только проявлениям острой и хронической висцеральной боли, но и формированию ее отражения на участках тела. Установлено, что при воспалении повышается чувствительность на механическую и температурную стимуляцию. При цистите повышается чувствительность прямой кишки при ее растяжении, что свидетельствует о наличии висцеро-висцеральной конвергенции на уровне спинного мозга. Целый ряд авторов отмечали повышение болевой чувствительности при воспалении [37-40]. Эти наблюдения дают возможность понять, почему при воспалении одного внутреннего органа (например кишечника), боль может ощущаться и в других внутренних органах, и одновременно формируется повышение чувствительности в соматических афферентных путях, приводящее к формированию отраженной боли. При этом в формировании гиперчувствительности важную роль играет экспрессия фактора роста нерва (NGF). Эти экспериментальные исследования находят подтверждение и у человека [41]. У здоровых добровольцев болевое растяжение прямой кишки повышает чувствительность в области отраженной боли. Также повышается чувствительность при аппендиците в зоне отражения.

В статье S.V. McMahonetal [2] приводятся несколько теорий, объясняющих формирование отраженной боли. В основе первой теории лежит аксон-рефлекс, поскольку считается, что первичные чувствительные нейроны имеют широко разветвленные аксоны, которые иннервируют как соматические, так и висцеральные мишени, что объясняет сегментарную природу отраженной боли. Согласно второй теории висцеральные и соматические нейроны конвергируют с общими спинальными нейронами. Все спинальные нейроны получают информацию от висцеральных органов и соматических структур, включая кожу, мышцы, суставы. Такая конвергенция висцеро-соматической и висцеро-висцеральной информации рассматривается как основа отраженной висцеральной боли [42].

Вариантом этой теории является конвергентно-облегчающая теория, согласно которой информация поступает



в спинной мозг и создает «фокус возбуждения», а импульсы от определенного соматического сегмента формируют отраженную боль. Эта теория объясняет гипералгезию в участке отраженной боли. Сейчас эта теория «отраженного фокуса» возникла в виде так называемой центральной сенситизации.

### Роль структур головного мозга в формировании висцеральной боли

Очень важно знать, в какие структуры головного мозга поступают болевые импульсы от внутренних органов. В последнее десятилетие благодаря неинвазивным методам исследования, таким как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), магнитоэнцефалография (МЭГ), получены новые данные о вовлечении разных структур

ЦНС у человека в обработку болевого сигнала и формирование соматической и висцеральной боли [43, 6, 44]. Так, исследование проекции висцеральных болевых импульсов в центральной нервной системе с помощью функционального магнитного резонанса показало, что при растяжении сигмовидной кишки и синдроме раздраженного кишечника наличие болевого представительства обнаружено не только в субкортикальных структурах, но и в аффективно-эмоциональных структурах перцепции, таких как лимбическая система, центральное серое вещество около водопровода (ЦСОВ), зрительный бугор, передний отдел поясной извилины (anteriorcingulatedcortex), островок (insula), кора лобной доли (ventralmedialprefrontalregions), миндалевидное ядро и ствол мозга (рис.1). Вовлечение ЦСОВ (periaqueductalgreysubstance) свидетельствует об участии антиноцицептивных структур в формировании висцеральной боли.

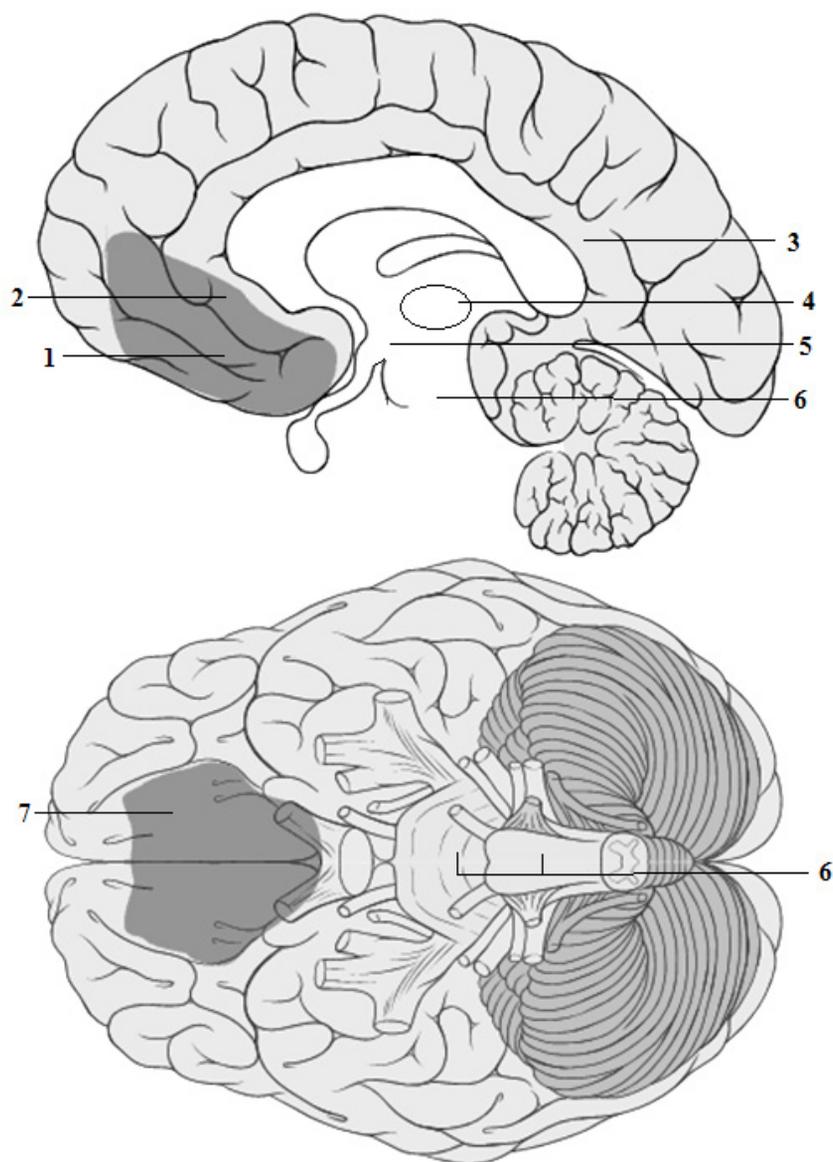


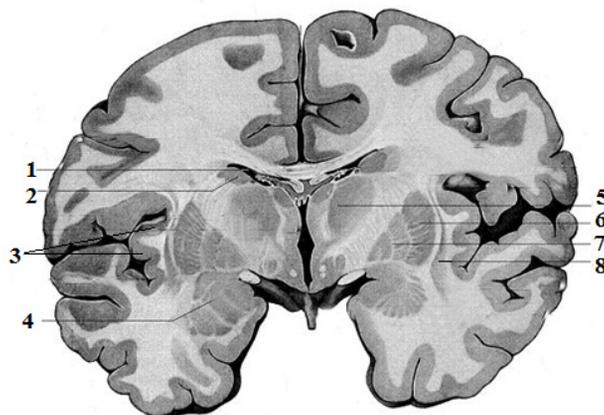
Рис. 1. Схема локализации корковых концов анализаторов боли (А – медиальная поверхность, Б – нижняя поверхность) в коре большого мозга:

1, 7 – вентромедиальная часть коры лобной доли (префронтальная кора), 2 – передний отдел поясной извилины, 3 – задний отдел поясной извилины, 4 – таламус, 5 – гипоталамус, 6 – ствол мозга.



При висцеральной боли (ишемия миокарда, растяжение полостных органов, действие кислоты на пищевод) исследованы структуры ЦНС, принимающие участие в обработке болевого сигнала. При формировании боли установлена важная роль структур зрительного бугра. Считают, что ла-

теральные таламические ядра и область соматосенсорной зоны коры головного мозга определяют чувствительно-дискриминативный компонент боли, в то время как медиальные таламические ядра, островок (*insula*) формируют аффективно-эмоциональный компонент боли (рис. 2).

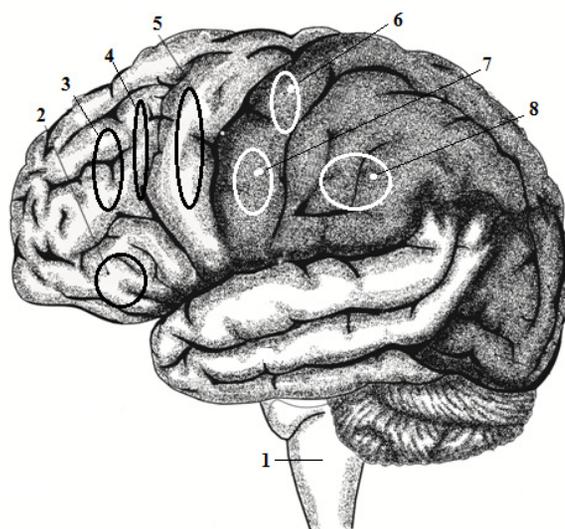


**Рис. 2. Фронтальный разрез полушарий головного мозга:**

1 – боковой желудочек, 2 – хвостатое ядро, 3 – островок, 4 – миндалевидное ядро, 5 – ядра таламуса, 6 – скорлупа, 7 – бледный шар, 8 – ограда.

При моделировании у человека ишемической болезни сердца путем введения добутамина получены интересные данные [45]. Введение добутамина вызывает типичную загрудинную боль и характерные для ишемии миокарда электрокардиографические проявления. Увеличение кровотока при боли регистрировалось в гипоталамусе, сером веществе около водопровода, в зрительном бугре, в коре средней и нижней лобной извилин (*lateral prefrontal cortex*) и в передней части поясной извилины слева (рис. 1, 3). Сравнение центральных проекций сердечной боли и безболевого

поражения сердца [46] показало, что при ишемии с болевыми проявлениями регистрируется билатеральная активация передних и базальных отделов коры лобной доли, переднего отдела поясной извилины. Ишемия без боли характеризовалась билатеральной активацией зрительного бугра и только коры лобной доли справа. По мнению авторов работы, при болевой и неболевой ишемии сердца болевые сигналы передаются в мозг, но кортикальная активация ограничена при безболевой ишемии, что и является причиной безболевого течения ишемии миокарда.



**Рис. 3. Схема локализации корковых концов анализаторов боли в коре большого мозга (верхнелатеральная поверхность):**

1 – ствол мозга, 2 – дорзолатеральная и 3 – вентролатеральная части коры лобной доли (префронтальная кора), 4 – премоторная область, 5 – предцентральная извилина (моторная область), 6 – верхний отдел постцентральной извилины (сенсорная область – S1), 7 – нижний отдел постцентральной извилины (сенсорная область – S2), 8 – нижняя теменная доля.



Сравнивая вовлечение различных структур мозга при соматической и висцеральной боли автор делает заключение, что передний отдел поясной извилины (ventral cingulate) и лобная кора могут рассматриваться как центральная проекция висцеральной боли, в то время как задний отдел поясной извилины (dorsal cingulate) и соматосенсорная кора - как центральная проекция для соматической боли.

Обработке болевого сигнала в структурах ЦНС при боли в прямой кишке посвящена статья М.В. Vascinetal. [47]. Установлено, что при растяжении прямой кишки и формировании висцеральной боли активируется островок (insula), передний отдел поясной извилины, нижняя теменная доля, S1, передняя часть лобной доли (anteriorfrontal), моторная кора, задний отдел поясной извилины и зрительная кора. Болевое растяжение дистального отдела пищевода, по данным Farmer A.D., Q. Azizetal. [16], вызывает интенсивную активацию коры островка (insula), лобной, теменной и височной долей, переднего отдела поясной извилины справа (anterior cingulate cortex - ACC). Особое значение в формировании как первичной,

так и вторичной (нелокализованной) боли придают задней части островка (dorsal margininsular cortex), куда поступает болевая информация по тонким афферентным волокнам [23]. У людей с помощью функционального магнитно-резонансного сканирования исследовали вовлечение различных структур головного мозга при соматической боли (температурное болевое воздействие на кожу груди) и висцеральной боли при растяжении дистального отдела пищевода [48]. При висцеральной и соматической боли отмечены изменения во второй соматосенсорной области и коре теменной доли, зрительном бугре, базальных ядрах, мозжечке. Однако, кожная боль вызывала более интенсивную билатеральную активацию передней части островка (insula). Более того, кожная, а не висцеральная боль активировала кору средней и нижней лобных извилин (lateral prefrontal cortex), несмотря на более высокие эмоциональные показатели при висцеральной боли. Висцеральная боль билатерально активировала нижнюю первичную соматосенсорную кору и более интенсивно передний участок передней поясной извилины (cingulate cortex).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Франкштейн С.И., Сергеева Л.Н. К механизму протопатического характера висцеральных болей // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1985. - № 12. - С. 668-670.
2. McMahon S.B., Dmitrieva N., Koltzenburg M. Visceral pain // British. J. of Anaesth. - 1995. - Vol.75. - P.132-144.
3. Cervero F. Visceral nociception: peripheral and central Aspects of Visceral Nociceptive Systems // Phil. Trans. R. Soc. Lond. - 1985. - Vol.308. - P.325-337.
4. Шульпекова Ю., Ивашкин В. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения // Врач. - 2008. - № 9. - С. 12-16.
5. Lee-Chiong T., Gebhard G.F., Matthay R.A. Chest Pain // Mason: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. - 5 th ed. - Chapter 30. - Saunders, An Imprint of Elsevier. - 2010. - P 647-660.
6. Johns E., Tracey I. Neuroimaging of visceral pain // Reviews in Pain. - 2009. - Vol.3. - No.2. - P.2-5.
7. Stulrajter V., Pavlasek J., Strauss P., Gorkin A.P. Some neuronal and autonomic behavioral correlates to visceral pain elicited by gall-bladder stimulation // Active. Nerv. Sup., Praha. - 1978. - Vol.20. - P.203-209.
8. Gerwin R.D. Myofascial and Visceral Pain Syndromes. Visceral-somatic Pain Representation // The Haworth Press, an imprint of The Haworth Press, inc., 2002. - Vol.10. - No. 1/2. - P. 165-175.
9. Giamberardino M.A., Aftuati G., Vecchiet L. Referred muscle pain and hyperalgesia from viscera: clinical and pathophysiological aspects // Basic Appl. Myol. - 2004. - Vol. 14(1). - P. 23-28.
10. Согомонян К.А., Матчин С.Л., Смышнов А.В., Подобин Е.Д. Сравнительная оценка анальгезии при висцеральной и соматической боли // Вестник интенсивной терапии. - 2000. - № 5-6. - С. 101-103.
11. Perry M.J., S.N. Lawson Differences in expression of oligosaccharides, neuropeptides, carbonic anhydrase and neurofilament in rat primary afferent neurons retrogradely labels via skin, muscle or visceral nerves // Neuroscience. - 1998. - Vol.85. - P.293-310.
12. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. - М., 2011. - 72 с.
13. McMahon S.B. Neuronal and behavioral consequences of chemical innervation of rat urinary bladder // Agents and Actions. - 1998. - Vol.25. - P. 131-133.
14. Gebhart G.F. Visceral pain - peripheral sensitisation // Gut. - 2000. - Vol.47. - P.54-55.
15. Knowles C.H., Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease // Gut. - 2008. - Vol.57. - P.674-683.
16. Farmer A.D., Aziz Q. Visceral pain hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders // British Medical Bulletin. - 2009. - Vol.91. - P.123-126.
17. Pezet S., McMahon S.B. Neurotrophins: Mediators and Modulators of Pain // Annu. Rev. Neurosci. - 2006. - Vol. 29. - P. 507-538.
18. McCleskey E.W. Ion channels of nociception // Annu. Rev. Physiol. - 1999. - Vol.61. - P. 835-856.
19. Waxman S.G. Sodium channels and pain // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1999. - Vol.96. - P.7635-7639.
20. Lai J., Porreca F., Hanter J.C., Gold M.S. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 2004. - Vol. 44. - P. 371-397.
21. Cervero F. Somatic and Visceral inputs to the thoracic spinal cord of the cat: effects on noxious stimulation of the biliary system // J. Physiol. - 1983. - Vol.337. - P. 51-67.
22. Foreman R.D., Blair R.W., Weber R.N. Viscerosomatic convergence onto T2-T4 spinoreticular, spinoreticular-spinotalamic, and spinothalamic tract neurons in the cat // Exp. Neurol. - 1984. - Vol.85. - P. 597-619.
23. Craig A.D. (Bud) Pain mechanisms: labeled Lines Versus Convergence in Central Processing // Annu. Rev. Neurosci. - 2003. - Vol.26. - P.1-30.
24. Cervero F. Visceral pain-central sensitization // Gut. - 2000 (suppl IV). - Vol.47. - P. 56-57.
25. Camilleri M., Coulie B., Tack J.F. Visceral hypersensitivity: facts, speculations and challenges // Gut. - 2001. - Vol. 48. - P.125-131.
26. Urch C.E., Walsh T., Caraceni A., Fainsinger R. et al. Pathophysiology of cancer pain // Palliative medicine. Expert Consult: Online and print Saunders. - 2009. - Chapter 244. - P. 1378-1384.
27. Баринова Н. Роль гомосинаптической стимулозависимой нейрональной пластичности (феномена «взвинчивания») в хронификации болевых синдромов // Consilium medicum (неврология и ревматология). - 2010. - Т. 12. - №2. - С. 53-59.
28. Ji R.R., Befort K., Brenner G.J., Woolf C.J. ERK MAP kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK-1 upregulation and contributes to



- persistent inflammatory pain hypersensitivity // *J. Neurosci.* - 2002. - Vol. 22. - No.2. - P. 478-485.
29. Wang Yun, Wu Jing, Lin Qing et al. Effects of general anesthetics on visceral pain transmission in spinal cord // *Molecular Pain.* - 2008. - Vol. 4. - No.50. (doi:10.1186/1744-8469-4-50).
  30. Binshok A.M., Wang H., Zimmermann K. et al. Nociceptors are interleukin-1 $\beta$  Sensors // *Neurosci.* - 2008. - Vol. 28. - No.52. - P.14062-14073.
  31. Weskamp Y., Otten U. An enzyme-linked immunoassay for a nerve growth factor (NGF): a tool for studying regulatory mechanisms involved in production in brain and in peripheral tissue // *J. of Neurochemistry.* - 1987. - Vol.48. - P.1779-1786.
  32. Fioramonti J., Bueno L. Centrally acting agents and visceral sensitivity // *Gut.* - 2002. - Vol.51. (suppl.1). - P.i91-5.
  33. Grundy D., Al-Chaer E.D., Aziz Q. et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science // *Gastroenterology.* - 2006. - Vol.130. - P. 1391-1411.
  34. Daesoo K., Donghyun P., Soonwok Choi et al. Nholamic control of Visceral Nociception mediated by T-type Ca<sup>2</sup> channels // *Science.* - 2003. - Vol. 302. - P. 117-120.
  35. Gustafsson J.K., Greenwood-Van Meerveld B. Amygdala activation by corticosterone alters visceral and somatic pain in cycling female rats // *AJP.* - 2011. - Vol.300. - No.6. - P. 1080-1085.
  36. Tassorelli C., Sandrini G., Cecchini A.P. et al. Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women // *Psychosomatic Medicine.* - 2002. - Vol.64. - P.621-626.
  37. Giamberardino M.A. Recent and forgotten aspects of visceral pain // *Eur. J. Pain.* - 1999. - Vol.3. - No.2. - P. 77-92.
  38. Mendell L.M. Neotrophin action on sensory neurons in adults: an extension of the neurotrophic hypothesis // *Pain.* - 1999. - Suppl. - Vol.6. - P. S127-S132.
  39. Jaggar S.J., Scott H., Rice A. Inflammation of the rat urinary bladder is associated with a referred hyperalgesia which is nerve growth factor dependent // *Br. J. Anaesth.* - 1999. - Vol. 83. - No.3. - P.442-448.
  40. Bielefeldt K., Christianson J.A., Davis B.M. Basic and clinical aspects of visceral sensation: transmission in the CNS // *Neurogastroenterology & Motility.* - 2005. - Vol.17. - issue 4. - P.488-499.
  41. Ness T.J., Metcalf A.M., Gebhart G.F. A psychophysiological study in humans using phasic colonic distension as a noxious visceral stimulus // *Pain.* - 1990. - Vol.43. - P. 377-386.
  42. Lee-Choing T., Gebhart G.F., Matthey R.A. Chest pain // *Palliative medicine. Expert Consult: Online and print.* - Saunders, 2009. - Chapter 244. - P. 647-660.
  43. Ladabaum U., Minoshima S., Owyang Ch. Pathobiology of Visceral Pain: Molecular Mechanisms and Therapeutic implications V. Central nervous system processing of somatic and visceral sensory signals // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* - 2000. - Vol.279. - P. G1-G6.
  44. Hall G.B.C., Kamath M.V., Collins S. et al. Heightened central affective response to visceral sensations of pain and discomfort in IBS // *Neurogastroenterol. Motil.* - 2010. - Vol.22. - P.276-285.
  45. Rosen S.D., Paulesu E., Frith C.D. et al. Central nervous Path ways mediating angina pectoris // *Lancet.* - 1994. - Vol.344. - P.147-150.
  46. Rosen S.D., Panlesu E., Nihoyannopoulos P. et al. Silent ischemia as a central problem regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia // *Ann. Intern. Med.* - 1996. - Vol.124. - P.939-949.
  47. Bacin M.V., Bonaz B.L., Papillon E. et al. Central processing of rectal pain: a functional MR imaging study // *Am.J. Neuroradiol.* - 1999. - Vol.20. - P. 1920-1924.
  48. Strigo I., Duncan G.H., Boivin M., Bushnell M.C. Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human body // *J. neurophysiol.* - 2003. - Vol.89. - P.3294 - 3303.

ПОСТУПИЛА 11.06.2013



Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, М.Я. Хутиева

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

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

В обзоре литературы представлены данные о течении беременности и родов в позднем репродуктивном возрасте (ПРВ) (35-49 лет). Рассматриваются вопросы возрастных изменений женской репродуктивной системы, влияния сочетанной экстрагенитальной патологии на течение беременности и родов и дальнейшее развитие детей у пациенток данной возрастной группы. Подчеркивается необходимость прегравидарной подготовки и тщательного мониторинга во время беременности.

С помощью биологического моделирования можно подробно изучить патофизиологические механизмы развития акушерской патологии в ПРВ и разработать патогенетические способы коррекции.

*Ключевые слова:* поздний репродуктивный возраст, беременность, роды.

Ju.Ju. Chebotareva, V.G. Ovsjannikov, M. Ja. Chutieva

## **PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN LATE REPRODUCTIVE AGE (LITERARY REVIEW)**

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

In the present literary review data about pregnancy and childbirth in women late reproductive age (35-49 years). The article considers the questions of the psychological status, age-related changes of the female reproductive system and combined extragenital pathologies on the course of pregnancy and childbirth and on a further development of children in patients of this age group.

The biological modeling of pathology of pregnancy and childbirth may be used to solve a number of fundamental and practical problems of modern obstetrics.

*Keywords:* late reproductive age, pregnancy, childbirth.



**Б**еременные позднего репродуктивного возраста (ПРВ) (35-49 лет) относятся к группе повышенного риска в отношении акушерско-гинекологической патологии, среди них велик удельный вес первородящих, страдавших в анамнезе гинекологическими заболеваниями, невынашиванием беременности, первичным или вторичным бесплодием [1-4]. Однако в наши дни роды в возрасте старше 40 лет становятся объективной реальностью современного акушерства [5,6]. Возраст 42 года определен как критический для зачатия, хотя отклонения в ту и другую сторону могут быть существенными [1-4].

Женщины 40–50 лет составляют 30% от числа женщин репродуктивного возраста России, многие из них осуществляют активную профессиональную деятельность и решают вопросы семейно-брачных отношений. Хотя частота овуляций и половых контактов к 45 годам и старше урежается, однако у части женщин может повышаться сексуальность [1]. Среди беременных и родивших в возрасте старше 35 лет преобладают женщины, поздно вступившие в первый брак, вступившие в повторный брак, а также одинокие лица, решившие, создать неполную семью [8]. Беременность в позднем репродуктивном периоде редко бывает планируемой [9]. Нежелательная беременность у женщин старше 40 лет является значительным риском как для матери, так и для плода, и часто бывает психологически и социально неприемлема [10]. Однако большинство женщин ПРВ (85,8%) считают наличие детей обязательным условием для создания прочной семьи. При этом более половины из них (58,0%) хотели бы иметь двоих детей, 22,8% - одного ребенка и только 14,6% - троих детей и более [4]. Необходимо отметить, что в настоящее время основные причины обращений для восстановления фертильности в перименопаузе - гибель детей, поздний или повторный брак, бесплодие или невынашивание беременности, овариоэктомии в молодом возрасте, социально-экономические факторы. Использование методов вспомогательной репродукции (ЭКО и яйцеклетки донора) и популяризация их способствуют увеличению числа случаев экстракорпорального оплодотворения в ПРВ [10].

Считают, что беременность в ПРВ чаще патологическая, при этом индуцированная беременность протекает в I триместре более неблагоприятно по сравнению со спонтанно наступившей [7]. Во II и III триместрах течение индуцированной и спонтанно наступившей беременности существенно не отличаются, а по гестозу и анемии индуцированная беременность протекает более благоприятно [11,7]. Однако с возрастом частота акушерских осложнений увеличивается, независимо от того, наступило зачатие самостоятельно или с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [12].

После 40 лет резко возрастает риск материнской смертности: в возрасте 40–49 лет он в 4 раза выше, чем в 20–29 лет [13]. Показатель перинатальной смертности удваивается при увеличении возраста матери в 2 раза [14]. По данным выборочных исследований, здоровье женщин позднего репродуктивного возраста и перименопаузы значительно нарушено предыдущим периодом и современными условиями жизни [15,16].

Беременность и роды протекают на фоне экстре-

мальной патологии, которая регистрируется в 60% случаев, причем у 2/3 пациенток эта патология имеет хронический характер [17, 5]. Данный контингент пациенток относится к группе риска по ишемической болезни сердца, инфарктам, которые могут развиваться во время беременности и родов, в послеродовом периоде или спустя несколько лет [7, 18].

Беременность в ПРВ способствует возникновению высокого риска невынашивания, гестационного диабета, врожденных аномалий развития плода, фетоплацентарной недостаточности, послеродовых кровотечений, гестозов, рождению детей с низкой массой тела [14, 6].

Женщины ПРВ и периода перименопаузы при желании родить ребенка должны планировать беременность заблаговременно, так как они относятся к группе пациенток, у которых непланируемая беременность может привести к неблагоприятным последствиям: аборту, появлению и прогрессированию сопутствующей патологии, инвалидизации, ухудшению качества жизни и повышению риска репродуктивных потерь, материнской и перинатальной смертности [1, 19]. Необходимо тщательный мониторинг на протяжении всей беременности [7].

Возрастные преобразования параллельно затрагивают как гормонопродуцирующие, так и опорные ткани яичника, вызывая в архитектонике этого органа определенную структурную дезорганизацию. Проблема преждевременного истощения овариального резерва, а также возможность возобновления запаса герминовых клеток в постнатальном периоде является актуальной в настоящее время в связи с тем, что многие женщины ПРВ сталкиваются с ситуацией невозможности зачатия [7]. Разработаны два диагностических подхода к оценке овариального резерва: пассивный и функциональный. Пассивный подход предполагает использование гормональных методов исследования гонадотропинов и половых гормонов, что косвенно дает возможность оценить функциональную активность репродуктивной системы. Инструментальный метод позволяет визуализировать архитектонику яичника, наличие фолликулярного аппарата, оценить динамику его развития, что является более точным и значимым. Согласно мнению ряда исследователей, подсчет числа антральных фолликулов является наиболее точным методом оценки овариального резерва. В настоящее время обсуждается роль биопсии яичников как метода определения овариального резерва. Исследователи полагают, что уменьшение абсолютного количества герминативных элементов, исчезновение части гормонопродуцирующих структур яичника сопровождается определенной внутриорганный компенсаторной реакцией сохранившихся элементов, в частности, происходит увеличение тека-ткани как в развивающихся фолликулах, так и в атретических телах [20].

В настоящее время остаются практически неизученными механизмы невынашивания, преждевременных родов, гестозов, связанные с эндокринным статусом при поздней беременности (ПБ), а также влияние катехоламинов и других моноаминов на течение беременности в ПРВ [21-24].

Установлено, что нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы осуществляется гипоталамо-гипофизарной системой, нейроэндокринные свя-



зи - химическими медиаторами: моноаминами, аминокислотами и нейропептидами. Аминокислоты и моноамины (ацетилхолин, серотонин, катехоламины) расцениваются как быстродействующие нейротрансмиттеры. Нейропептиды (ГнРГ, ТРГ, кортикотропин-релизинггормон - КРГ) действуют медленно, но более длительно. Катехоламины оказывают тормозящий эффект на ГнРГ [24]. ГнРГ продуцируется предимплантационным эмбрионом и эпителием маточных труб и регулирует (**аутокринным и паракринным путем**) процессы оплодотворения, раннего развития и имплантации эмбриона в период развития «окна имплантации» в эндометрии, содержащим рецепторы к ГнРГ [22]. Рецептивность эндометрия контролируется стероидами [25]. Имплантация бластоцисты включает 2 этапа: адгезию и децидуализацию стромы эндометрия [26]. После адгезии начинается стадия инвазии трофобласта (8 день имплантации). С помощью металлопротеазы трофобласт проникает между клетками в строму. Инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) - важнейший фактор роста трофобласта. Для успешной имплантации важен баланс между Th1 и Th2 ответами, при этом избыточная продукция провоспалительных цитокинов нарушает инвазию трофобласта и задерживает развитие плаценты [26]. Диагностика ранней плацентарной недостаточности (РПН) у беременных ПРВ с экстрагенитальной патологией является одной из кардинальных проблем практического здравоохранения [27-30].

Стероидогенез при беременности - это единая гормональная система «мать-плацента-плод», которая работает на взаимодействии органов матери и плода, включая в себя плаценту, кору надпочечников плода, печень плода (источник холестерина в крови плода, содержит 16 $\alpha$ -гидроксилазу), кору надпочечников матери (продуцирует ДЭА, кортизол), печень матери (источник холестерина, предшественника прогестерона) [31, 21-24]. Исследование гормональных параметров при беременности в ПРП имеет важное значение.

Большое внимание уделяется прогестерону (Pr) в роли сохранения беременности и в процессе родов. Антогонистом действия Pr является **кортизол (К)**, который конкурирует с Pr в **регуляции гена КРГ** [32]. Кортизол блокирует активность простагландиндегидрогеназы (PGDH) в плаценте и хорионе, усиливая секрецию простагландинов. Действие кортизола на активность PGDH может быть **устранено применением Pr**, благодаря конкурентному действию последнего с рецепторами глюкокортикоидов [33]. Однако некоторые авторы отмечают снижение кортизола при гестозах [34].

КРГ образуется в синцитиотрофобласте, при этом синтез ингибируется прогестероном, оксидом азота, а стимулируется катехоламинами, глюкокортикоидами, гипоксией [35]. Гены КРГ есть в плаценте, децидуальной оболочке. Не только стресс плода, но и матери сопровождается повышением КРГ, что приводит к риску преждевременных родов [36]. Однако полагают, что в процессе беременности КРГ может действовать и как релаксант [37].

Отмечено, что пептидные гормоны гипофиза (ПРЛ)

и плаценты (ПЛ) играют регуляторную роль в функционировании фето-плацентарной системы, а стероиды фетоплацентарной системы (ДЭАС, E<sub>3</sub>, E<sub>2</sub>, кортизол) по принципу обратной связи регулируют синтез пролактина и плацентарного лактогена [21-24].

Роль катехоламинов в формировании позднего гестоза не вызывает сомнений [38-40]. Некоторые авторы отметили повышенный уровень адреналина, норадреналина, ангиотензина II при гестозе и показали, что использовании транскраниальной электростимуляции в комплексном лечении гестоза ограничивают чрезмерный рост адренокортикотропного гормона, повышают сниженный при гестозе уровень кортизола. Однако вопросы регуляции катехоламинов при ПБ остаются нерешенными [34].

В пременопаузе в гормональном статусе происходят определенные изменения, связанные с увеличением гонадотропинов, при отсутствии стимуляции сероидогенеза в яичниках, преобладает атрезия фолликулов, усиливается апоптоз [20]. Поэтому изучение эндокринных аспектов течения беременности в ПРВ на фоне измененного возрастного гормонального статуса представляется актуальным.

Вышеизложенные теоретические механизмы развития осложненного течения беременности легли в основу планируемой нами экспериментальной части работы

Моделирование акушерской патологии практически не применяется. Считают, что гестоз - прерогатива человека, у животных гестоз не встречается [38]. При этом в некоторых современных исследованиях отражены экспериментальные модели нарушения микроциркуляции плаценты крыс, однако в них не отражен поздний репродуктивный период (ПРП). Модели развития ранней плацентарной недостаточности на фоне воздействия глюкокортикоидов (антогонисты прогестерона и активаторы PGDH, **повышения КРГ**), катехоламинов (ингибиторы ГнРГ) остаются практически не изученными.

Разноречивость патогенетических аспектов, отсутствие адекватных прогностических маркеров развития патологии беременности в позднем репродуктивном периоде требует дальнейшего изучения. Подобные исследования могут способствовать расширению представлений о патогенетических механизмах патологии беременности в позднем репродуктивном периоде, определить негативные предикторы осложнений, сформировать группы риска и разработать принципы профилактики возможных осложнений беременности в ПРВ.

Таким образом, женщины позднего репродуктивного возраста и периода перименопаузы прежде всего относятся к группе риска по возникновению осложнений беременности, составляют группу риска по материнской и перинатальной смертности. Это определенная когорта беременных, для которой следует создать специальную программу по охране репродуктивного здоровья. Все вышеперечисленное делает актуальным проведение данного исследования



## ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. Руководство по безопасному материнству: М.,1998. - 531 с.
2. Фролова О.Г. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья // Акушерство и гинекология.- 2005.- № 1. - С. 3 - 6.
3. Акопян А.Н., Межевитина Е.А., Бебнева Т.Н., Назарова Н.М. Поздний репродуктивный период, перименопауза и гормональная контрацепция. Опыт применения препарата Новинет// Гинекология. - Том 09. - N 2. -2007.
4. Киселев А.М. Медико-социальная характеристика репродуктивного поведения женщин позднего фертильного возраста // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2010. - №2.- С.41-47.
5. Подзолкова Н. М., Назарова С.В., Доскин В. А. и соавт. Беременность и роды у женщин старше 40 лет – объективная реальность современного акушерства // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – том 1, №10.- 2011.- с.44-50.
6. Khoshnood B., Leridon H. Impact of maternal age on fecundity and women's and children's health. J Gynecology, Obstetrics and Reproduction (Paris) 2008; 37(8): 733-47.
7. Назаренко Т.А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева.-М.МЕДпресс-информ, 2010.-208 с.
8. Бодрова В.В. Репродуктивное здоровье женщин в России (по результатам исследований, проведенных в Перми, Екатеринбург и Ивановской области в 1996 и 1999 г.г.)/ В.В. Бодрова, Х. Голдберг // Социология медицины.- 2002.- № 1.- С. 21-32.
9. Forrest J.D. Epidemiology of unintended pregnancy and contraceptive use. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1485-9.
10. Бебнева Т.Н. Применение Эскапела – средства для экстренной контрацепции у женщин в различные возрастные периоды. Основы консультирования // Русский медицинский журнал. – 2007. - №2. – С. 134.
11. Мишиева Н.Г. Лечение бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. - N 8(5).- С. 51-56.
12. Sauer M.V. et al. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: pregnancy results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older // Hum.Reprod. - 1996.-Vol.11,N11.-P.2540-2543.
13. Гусева Е.В., Филипов О.С. Особенности материнской смертности женщин старшего репродуктивного возраста в Российской Федерации // Проблемы репродукции. Специальный выпуск. – 2009. – С. 12-15.
14. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011.-88с.
15. Merki-Feld GS. Contraception in perimenopause. The Umsch 2000; 57 (10): 613-6.
16. Taneerpanichskul S, Dusitsin N. Contraception in perimenopause. J Med Assoc Thai 2003; 86 (2): S140-4.
17. Simchen M.J. et al.,Pregnansy outcome after age 50 // Obstet. Gynecol. – 2006.- Vol.108,N5.-P.1084-1088.
18. Grawford B.S., Davis J., Harrigill K. Uterin artery atherosclerotic disease. Histologic features and clinical correlation. Obstetrics and Gynecology 1997; 90: 210-5.
19. Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др. Течение беременности и родов у женщин различных возрастных групп // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009.-т. 8, №5.- С. 40-44.
20. Зенкина В.Г., Каредина В.С., Солодкова О.А., Михайлов А.О. Оценка овариального резерва у женщин в позднем репродуктивном периоде // Успехи современного естествознания. – 2010.-№4.-С.85-86.
21. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии/ В.М. Сидельникова.-М.:МЕДпрессинформ, 2007.-352с.
22. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 536 с.
23. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности.- М.:Триада X, 2005.- 303 с.
24. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2006. – 447 с.
25. Nikas G. Endometrial receptivity: change in cell-surface morphology // Sem. Reproductive Med. – 2000. – Vol. 18(3). – P.343-349.
26. Kierszenbaum A.L. Decidualization and implantation: embryouterine bioinformatics at work // Med. Reprod. Devel. – 2001. Vol. 59(2).- P.159-167.
27. Поморцев А.В., Астафьева О.В., Кривоносова Н.В. Ультразвуковые маркеры невынашивания в первом триместре беременности //Охрана здоровья матери и ребенка: материалы 5-го Российского научного форума 2003 (Москва, ЦДХ, 20-23 мая 2003года).-М., 2003.-С.231-232.
28. Аржанова О.Н., Павлова Н.Г., Зайнулина М.С., А.В. Колобов. Плацентарная недостаточность: Учебно-методическое пособие / Под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. - 32 с.
29. Аржанова О.Н. и соавт. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней.- 2006. - №1. –С.44-49.
30. Аржанова О.Н. и соавт. Влияние артериальной гипертензии на фетоплацентарный комплекс // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Вып.2. –С.116-118.
31. Diczfalusy E. Endocrine function of the human fetus and placenta // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1974. – Vol.119. – P.419-433.
32. Karalis K., Goodwin G., Majzoub J.A. Cortizol blockade of progesterone: a possible molecular mechanism involved in the initiation of human labor//Nat.Med.-1996.- Vol.2.- P.556-560.
33. Patel F.A., Clifton V.L., Chwalisz K., Challis J.R. Steroid regulation of prostaglandin dehydrogenase activity and expression in human term placenta and choriondecidua in relation to labor// J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1999.- Vol.84. –P.291-299.
34. Вчерашнюк С.П., Каде А.Х. Динамика уровня некоторых гормонов при использовании ТЭС-терапии в комплексном лечении гестоза // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011.-№2.-С. 21-23.
35. Jones S. A., Challis J.R.G. Steroid, corticotrophin-releasing hormone, ACTH and prostaglandin interactions in amnion and placenta of early pregnancy in man // J. Endocrinol. – 1990. – Vol.125. –P. 153-159.
36. Hobel C. J., Dunkel - Schetter C.S., Roesch S.C. et al. Material plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks , gestation in pregnancies ending in preterm delivery // Am. J. Obstet. Gynecol. -1999.- Vol. 180. – P.257-263.
37. Challis J.R.G. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm // Endocrinol. Rev. – 2000.- Vol.21 (5). – P.514-550.
38. Айламазян Э. К. Акушерство: Учебник для мед. вузов. - СПб.: изд-во «Спец. лит-ра», 1998. -С. 75.
39. Мозговая Е. В. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза: Метод. реком./Е. В. Мозговая, О. Н. Аржанова; ред. Э. К. Айламазян. -СПб.: изд-во Н-Л, 2008. -С. 5-6.
40. Белокрыницкая Т. Е. и соав. Роль вазоактивных веществ в формировании фетоплацентарной системы у пациенток с гестозами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2006. -Т. 5. № 1. -С. 56-60.

ПОСТУПИЛА 12.05.2013



**В.А. Балязин, Н.В. Андрианова**

## **ВЛИЯНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА НА ДИНАМИКУ ТЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРУЕМЫХ ПО ПОВОДУ ГРЫЖИ ДИСКА ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра нервных болезней и нейрохирургии  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: natashachem@mail.ru.*

Цель: оценить эректильную дисфункцию (ЭД) в динамике у пациентов, оперированных разными способами по поводу грыжи диска пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Материалы и методы: исследованы 34 пациента мужского пола. Всем больным до и после операции проводили оценку выраженности болевого синдрома, степени ЭД, неврологического исхода. Пациенты разделены на 2 группы: микродискэктомия без кюретажа полости диска с профилактикой эпидурального фиброза аутожиром имbibированным Депо-медролом – группа I, микродискэктомия с кюретажем полости диска - группа II.

Результаты: эректильная дисфункция у больных с грыжей диска пояснично-крестцового отдела позвоночника встречалась в 57,7% случаев. У 38,2% пациентов выявлялась умеренная и тяжелая ЭД.

Заключение: результаты хирургического лечения в I группе пациентов были несколько лучше, чем у пациентов II группы. Это связано с меньшей частотой возникновения в I группе рецидивов грыжи диска и рубцово-спаечного эпидурита в послеоперационном периоде.

*Ключевые слова:* эректильная дисфункция, грыжа диска, рубцово-спаечный эпидурит.

**V.A. Balyazin, N.V. Andrianova**

## **INFLUENCE OF INTRAOPERATIVE PREVENTION OF EPIDURAL FIBROSIS ON DYNAMICS OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SURGERY FOR A HERNIATED DISC AT THE LUMBOSACRAL REGION OF SPINE**

*Rostov State Medical University  
Department of Nervous Diseases and Neurosurgery  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: natashachem@mail.ru.*

Purpose: To study post erectile dysfunction (ED) in the dynamics of the patients operated on various ways for a herniated disc of the lumbar-sacral region of spine.

Materials and methods: 34 male patients were operated. All the patients before and after surgery were evaluated the severity of pain, the degree of erectile dysfunction, neurological outcome. The patients were divided into 2 groups: microdiscectomy without curettage cavity disk with prevention of epidural fibrosis by fat with injections of Depo-Medroli - group I, microdiscectomy without curettage cavity disk group - II.

Results: Erectile dysfunction in patients with disc herniation of the lumbosacral region of spine in our study occurred in 57.7% of cases. In 38.2% of patients was revealed moderate and severe ED.

Summary: Results of surgical treatment in the first group of patients were some what better than those of the second. This is associated with a lower incidence in the first group of recurrence of disc herniation and scar-adhesions epiduritis in the postoperative period.

*Keywords:* erectile dysfunction, herniated disc, scar-adhesive epiduritis.



## Введение

Сексуальное здоровье является важной составляющей эмоционального и физического здоровья любого человека и неотъемлемым элементом понятия «качество жизни». Эректильная дисфункция (ЭД) – это нарушение половой функции у мужчин с неспособностью достигать или поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для проведения полового акта, которое наблюдается, по крайней мере, в течение трех месяцев [1]. Нейрогенная ЭД составляет около 10% всех расстройств в мужской копулятивной сфере, включая вертеброгенные заболевания нервной системы [2-4]. В общей заболеваемости остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника составляет 30% [2], а грыжи поясничных межпозвоночных дисков являются частым и наиболее тяжелым его проявлением [5-7]. У больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза истинная сексуальная дисфункция имеет сложный патогенез, в котором основную роль играет органическое поражение периферической нервной системы - нарушение чувствительности, двигательные расстройства, поражение вегетативного звена и нарушение нейрогуморальной регуляции половой функции. Это и обуславливает клинические проявления сексуальной дисфункции-гипоэрекцию, гиполибидемию, преждевременную эякуляцию, стертость оргазма [8]. Возникшая ЭД негативно сказывается на жизни мужчины, приводя к выраженным эмоциональным нарушениям, отрицательно влияет на трудовую деятельность, вызывает дисгармонию и оказывает негативное влияние на прочность брака. Своевременное и качественное хирургическое лечение межпозвоночной грыжи играет важную роль в лечении подобных пациентов. Совершенствование хирургической техники, внедрение микрохирургических методик удаления грыж не исключило неудовлетворительные исходы, которые регистрируют у 4,1- 25% оперированных [9,10]. Одной из наиболее частых причин синдрома неудачно оперированного позвоночника (Failure Back Surgery Syndrome – FBSS), который может приводить к ЭД в послеоперационном периоде - является рубцово-спаечный эпидурит, частота встречаемости которого колеблется от 25 до 36% [11,12]. Уменьшение частоты возникновения рубцово-спаечного эпидурита не вызывает сомнений для улучшения послеоперационных результатов. Все это заставляет нейрохирургов вновь и вновь обращаться к проблемам поиска средств профилактики рубцово-спаечного эпидурита.

Цель исследования - оценить эректильные нарушения в динамике у пациентов оперированных разными способами по поводу грыжи диска пояснично-крестцового отдела позвоночника. Изучить ближайшие и отдаленные результаты оперативного лечения и дать их сравнительную характеристику.

## Материалы и методы

Работа основана на изучении результатов лечения 34 пациентов мужского пола с грыжами дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника, оперированных в нейрохирургическом отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета с 2008 по 2010 год следующими способами оперативного

вмешательства: микродискэктомия без кюретажа полости диска с профилактикой эпидурального фиброза аутожиром имбибированным Депо-медролом (патент № RU (11) 2294169 (13) C1) – группа I (n=14), микродискэктомия с кюретажем полости диска - группа II (n=20). Каждому больному в предоперационном периоде проведено комплексное неврологическое и инструментальное обследование: рентгенография, МРТ, КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Изучались жалобы, анамнез заболевания. В пред- и послеоперационном периодах (через 10-15 дней после операции, через 6 месяцев- 3 года после операции) проводили оценку выраженности болевого синдрома с помощью визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ) [13]. Исходы хирургического лечения оценивали по субъективной оценочной шкале MacNab, а также по шкале неврологического исхода Nurick [14,15]. Для оценки сексуального здоровья мужчин использовали Международный индекс эректильной функции 5 (МИЭФ-5) [16]. Проводили повторную МРТ при наличии показаний (рецидив болевого корешкового синдрома и неврологический дефицит различной степени выраженности). Все данные были обработаны с использованием методов математической статистики.

## Результаты и обсуждение

Все больные до оперативного вмешательства проходили курс консервативного лечения амбулаторно или стационарно без удовлетворительного терапевтического эффекта. После консультации нейрохирурга они были госпитализированы для оперативного лечения. В исследование включены только первичные одноуровневые операции по поводу секвестрированной грыжи межпозвоночного диска. Исследовано 34 пациента мужского пола. Средний возраст пациентов составил 40,7 лет (группа I – 38,4 лет, группа II – 43,3 года). Среднее количество дней госпитализации составило 14,2 дней (группа I - 14,6 дней, группа II - 13,9 дней). Наибольшее количество больных – 17 (50%) имели грыжевые выпячивания на уровне L5-S1 диска. Грыжа L4-L5 межпозвоночного диска была выявлена в 14 (41,18%) наблюдениях. У 3 (8,82%) пациентов грыжа обнаружена на уровне L3-L4 диска.

При поступлении средний уровень болевого синдрома, оцененный ВАШ в обеих группах, был однороден: в группе I - 9,2 баллов, во II - 9,1. В раннем послеоперационном периоде (через 10-15 дней) уровень болевого синдрома в группе I составил 3,43 баллов, во II - 4,05 баллов. В отдаленном послеоперационном периоде (через 3 года) данные показатели составили для группы I - 0,86 баллов, для II - 2,70 баллов. При этом в группе II у 5 больных на всем протяжении послеоперационного периода сохранялся умеренно выраженный болевой синдром, рецидив болевого синдрома наблюдался у 4 больных, у 2 из них по данным МРТ наблюдали признаки рецидива грыжи диска на том же уровне, у остальных 7 – признаки рубцово-спаечного эпидурита. Динамика болевого синдрома по шкале ВАШ представлена на рис. 1.

В предоперационном периоде по анкете МИЭФ-5 у 58,7% больных выявляли эректильную дисфункцию разной степени выраженности. При этом у 20,5% пациентов выявляли ЭД легкой степени, у 8,8% - умеренно



Рисунок 1. Динамика болевого синдрома

выраженную, у 29,4% - тяжелой. В группе I до операции ЭД выявляли у 64,2% больных: легкую - у 14,2%, умеренную - у 14,2%, тяжелую - у 35,8% пациентов. В группе II до операции ЭД выявляли у 55% пациентов. Легкую степень ЭД регистрировали у 25%, умеренную - у 5%, тяжелую - у 25%. В послеоперационном периоде в группе I наблюдали положительную динамику в виде уменьшения процента количества больных с ЭД с 57,1% через 10-15 дней после операции до 14,3% через

3 года, при этом у этих пациентов выявляли ЭД только легкой степени выраженности. ЭД у больных группы II через 10-15 дней после операции сохранялась у того же процента больных (55%), через год - у 40%, через три года - у 45%. В группе II через три года после операции 20% больных отмечали тяжелые нарушения, хотя через год они выявлялись только у 10% больных.

Динамика ЭД в послеоперационном периоде отражена в таблице 1 и на рис. 2.

Таблица 1

Процент больных ЭД в послеоперационном периоде

	Степень ЭД/сроки	ГРУППА I				ГРУППА II			
		До операции	При выписке	Через 1 год	Через 3 года	До операции	При выписке	Через 1 год	Через 3 года
ГРУППА I	Без нарушений	35,8% (n=5)	42,8% (n=6)	57,1% (n=8)	85,7% (n=12)	45% (n=9)	45% (n=9)	60% (n=12)	55% (n=11)
	легкая	14,2% (n=2)	28,5% (n=4)	28,6% (n=4)	14,3% (n=2)	25% (n=5)	25% (n=5)	10% (n=2)	15% (n=3)
	умеренная	14,2% (n=2)	21,4% (n=3)	14,3% (n=2)	0% (n=0)	5% (n=1)	5% (n=1)	20% (n=4)	10% (n=2)
	тяжелая	35,8% (n=5)	7,2% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)	25% (n=5)	25% (n=5)	10% (n=2)	20% (n=4)
	Всего с ЭД	64,2% n=9	57,1% n=8	42,8% (n=6)	14,3% (n=2)	55% (n=11)	55% (n=11)	40% (n=8)	45% (n=9)

По критериям MacNab через 6 месяцев после операции в группе I свое самочувствие как отличное оценили 50% пациентов, хорошее - 35,7%, удовлетворительное - 14,2%. Через три года отличное наблюдали у 57,1% пациентов, хорошее - у 35,7%, удовлетворительное - у 7,2%. Анализ результатов через 0,5-3 года по шкале

Nurick продемонстрировал отличный результат у 57,2% пациента и хороший у 42,8%. В данной группе больным повторных хирургических вмешательств выполнено не было.

В группе II по критериям MacNab через 6 месяцев отличный результат был у 25% пациентов, хороший - у 30%,

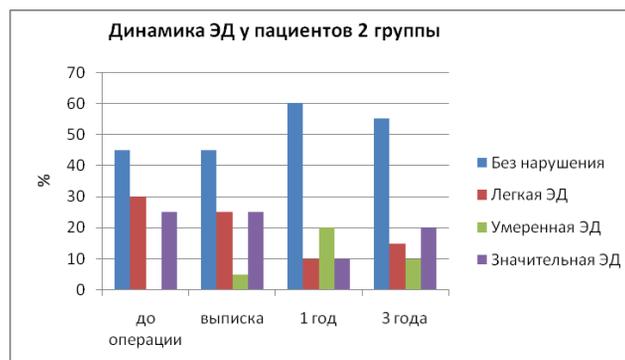


Рис. 2. Динамика ЭД у пациентов обеих групп

удовлетворительный - у 45%. К третьему году отмечалась некоторая отрицательная динамика: отличный результат был у 20% пациентов, хороший - у 25%, удовлетворительный - у 45% и плохой - у 10%. По шкале Nurick через 6 месяцев отличный результат был у 15% пациентов и хороший у 85%. Через три года отличный результат наблюдали у такого же количества больных, хороший - у 75%, плохой - у 10% пациентов. В данной группе больных повторное хирургическое вмешательство было выполнено 10% больным с рецидивом межпозвонковой грыжи диска.

Таким образом, по критериям MacNab через три года в группе I свое самочувствие как отличное и хорошее оценили на 47,5% больше пациентов, чем во II. Кроме того в группе I удовлетворительную оценку дали в 6,25 раз меньшее количество пациентов. По шкале Nurick через три года в группе I хороший и отличный результаты были на 10% у большего количества пациентов, чем во группе II. Причем у 10% пациентов этой группы наблюдалось ухудшения состояния, что привело к повторному хирургическому вмешательству.

## Выводы

Эректильная дисфункция у больных с грыжей диска пояснично-крестцового отдела позвоночника в нашем исследовании выявлена в 57,7% случаев. У 38,2% пациентов регистрировали умеренную и тяжелую ЭД.

В послеоперационном периоде в группе I наблюдалось в 2 раза больше пациентов, у которых к третьему году по шкале МИЭФ-5 уменьшилась степень или полностью регрессировала ЭД.

У представителей группы II по сравнению с группой I через три года после оперативного лечения наблюдалось в три раза большее количество больных, страдающих эректильной дисфункцией.

Результаты хирургического лечения в группе I пациентов были несколько лучше, чем у пациентов группы II. Это, видимо, связано с меньшей частотой возникновения в группе I рецидивов грыжи диска и рубцово-спаечного эпидурита в послеоперационном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence // JAMA. - 1993. - Vol.: 270. - P. 83-90.
2. Бойко Н.И. Сексология и андрология / Н.И. Бойко, Ю.А. Борисенко, А.А. Быстров. - Киев: Абрис, 1997. - 880 с.
3. Махмудов Я.Я. Сегментарная мультимодальная рефлексотерапия при вертебро-нейрогенной простатопатии/ Я.Я. Махмудов, Л.А. Махмудова // Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - СПб., 2003. - С. 168 - 169.
4. Агасаров Л.Г. Динамика клинко-физиологических показателей состояния половой сферы при купировании вертеброгенных болевых синдромов/ Л.Г. Агасаров, Е.Е. Мейзеров, М.В. Королева // Журн. невропатол. и психиатр. -1994. - Т. 94, №. 4. - С. 14 - 16.
5. Dowd, G.C. Herniated lumbar disc evaluation and management / G.C. Dowd, G.P. Rusich, E.S. Connolly // Neurosurg. Quart. - 1998. Vol. 8, No 2. - P. 140-160.
6. Рузаев М.Т. Комплексное лечение хронического простатита в сочетании с рефлексотерапией синдромами поясничного остеохондроза/ М.Т. Рузаев, Е.Ф. Левицкий, И.А. Колмацуй // Мужское здоровье и долголетие. - М., 2004. - С. 104.
7. Попелянский, Я. Ю. Выбор органа (нейрогенные проблемы по данным клиники) / Я. Ю. Попелянский. // Неврологический журнал.- 1999. - №. 5. -С. 44-48.
8. Рахманов А. Поясничный остеохондроз у мужчин в генезе нарушений сексуального здоровья и их коррекции: Автореф. дис. канд. мед. наук.-Харьков, 1992.-19 с.
9. Матвеев В.И., Древал О.Н., Пархисенко Ю.А, Глуценко А.В. Постдискэктомический синдром. — Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2005. — 229 с.
10. Gasinski P, Radek M., Jozwiak J. et al. Peridural fibrosis in lumbar disc surgery — pathogenesis, clinical problems and prophylactic attempts //Neurol. Neurochir. Pol. — 2000. —Vol. 34. — № 5. — P. 983—993.
11. Матвеев В.И., Древал О.Н., Пархисенко Ю.А, Глуценко А.В. Постдискэктомический синдром. — Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2005. — 229 с.
12. Исаева Н.В., Дралюк М.Г. Основные подходы к лечению и профилактике послеоперационного эпидурального фиброза у больных с поясничным остеохондрозом позвоночника// Нейрохирургия.-2010.-№3.-С.74.
13. Huskisson E.C. Measurement of pain // Lancet. - 1974. - № 2. - P. 1127-1131.
14. Macnab D., Fitzsimmons G., Casserly C. Development of the Life Roles Inventory - Values Scale // Canadian Journal of Counselling. - 1987. -№ 21. - P. 86-98.
15. Nurick S. The pathogenesis of spinal cord disorder associated with cervical spondylosis// Brain. - 1972. - № 95. - P. 87-100.
16. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction/R.C.Rosen, J.C.Cappelleri, M.D.Smith et al.// Int. J.Impot. Res.—1998.—Vol.11, № 6.— P. 319-326.



**А.В. Бауткин, А.А. Елеев, С.Г. Меликова**

## **ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАЛЬПЕЛЯ «ULTRACISION HARMONIC SCALPEL» В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
Кафедра хирургических болезней №4 ФПК и ППС  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: abautkin@yandex.ru*

Цель: в эксперименте на лабораторных животных изучить эффективность ультразвукового скальпеля (УЗС) «Ultracision Harmonic Scalpel» по сравнению с монополярной электрокоагуляцией.

Материалы и методы: проведены исследования по изучению морфофункциональных изменений в печени при применении УЗС «Ultracision Harmonic Scalpel» и монополярной электрокоагуляции в эксперименте на 16 белых беспородных крысах массой  $200 \pm 20$  грамм.

Результаты: ультразвук, по сравнению с электрокоагуляцией, оказывает более щадящее действие на органы, что предупреждает некроз тканей, повреждение мелких кровеносных сосудов и внепеченочных желчных путей.

Выводы: в эксперименте была доказана эффективность ультразвукового скальпеля при операциях на печени и желчевыводящих путях, доказана интактность последнего по отношению к функции печени, что свидетельствует о его преимуществе над традиционной монополярной коагуляцией.

*Ключевые слова:* печень, лабораторные животные, электрокоагуляция, ультразвуковой скальпель, лапароскопическая холецистэктомия.

**A.V. Bautkin, A.A. Eleev, S.G. Melikova**

## **STUDY OF EFFICACY OF ULTRASONIC SCALPEL «ULTRACISION HARMONIC SCALPEL» IN THE EXPERIMENT ON LABORATORY ANIMALS**

*Rostov State Medical University,  
Medicine of Surgical Pathology Department № 4  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: abautkin@yandex.ru*

Purpose: the experiment on laboratory animals to study the efficacy of ultrasonic scalpel «Ultracision Harmonic Scalpel» compared with monopolar electrocoagulation.

Material and methods: the study of morphofunctional changes in the liver, with the application of Ultracision Scalpel «Ultracision Harmonic Scalpel» and monopolar electrocautery in the experiment on 16 white rats weighing 200 to + 20 grams.

Results: ultrasound, compared with electrocoagulation, has a more gentle effect on organs that prevents necrosis tissue damage to the small blood vessels and extrahepatic bile duct.

Summary: in the experiment proved the effectiveness of ultrasonic scalpel (USS) operations on the liver and bile ways, proved intact of the latter in relation to the functions of the liver, which demonstrates its advantages over traditional monopolar coagulation.

*Keywords:* liver, electrocoagulation, ultrasonic scalpel, laparoscopic cholecystectomy.



## Введение

Лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) является «золотым стандартом» лечения калькулезного холецистита. В настоящее время наибольшее распространение при выполнении ЛХЭ получило применение монополярной коагуляции [1, 2]. Однако при всех преимуществах применения данного метода нельзя не упомянуть об особенностях и потенциальных проблемах последнего. Ожоги печени и ложа желчного пузыря как следствие длительной электроэкспозиции обнаруживают у 7% больных после ЛХЭ, что проявляется в стойком повышении активности трансаминаз. Сохранение высокого уровня этих показателей в раннем послеоперационном периоде свидетельствует о значительном повреждении печеночной паренхимы. Изменение коэффициента де Ритиса в сторону повышения АЛТ свидетельствует о наличии некробиотических процессов в печеночной паренхиме. Немаловажную роль в развитии послеоперационных осложнений играет образующийся при коагуляции некротический струп толщиной до 8 мм, выступающий субстратом для инфицирования и вторичного кровотечения [3, 4], что, зачастую, является причиной конверсии, а также прямое ранение протоков при рассечении тканей и опосредованное повреждение их через клипсы при коагуляции.

Развитие современных хирургических технологий позволяет использовать другие источники энергии для диссекции, коагуляции и пересечения тканей, в частности – ультразвук [5]. Основой действия гармонического скальпеля Ultracision является ультразвук. Гемостатическое действие УЗС достигается за счет коагуляции при температуре от 50°C до 100°C, при этом происходит закупоривание сосудов коагулированными белками, а при использовании электрохирургических и лазерных инструментов коагуляция наступает при температуре от 150°C до 400°C. При этом происходит высушивание и окисление (обугливание) тканей, образование струпа, покрывающего зону кровотечения [6, 7].

Цель работы - изучить эффективность применения аппарата «Ultracision Harmonic Scalpel» при операциях на печени и желчевыводящих путях в эксперименте на лабораторных животных.

## Материалы и методы

Проведены исследования по изучению морфофункциональных изменений в печени при применении УЗС «Ultracision Harmonic Scalpel» в эксперименте на белых беспородных крысах. Экспериментальные исследования выполнялись в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Министерства Здравоохранения СССР от 12 августа 1977 года в специально оборудованных операционных в асептических условиях. Экспериментальные исследования выполнены на 16 белых беспородных крысах массой  $200 \pm 20$  грамм. Учитывая тот факт, что одним из наиболее распространенных возбудителей, поражающих билиарную систему, является кишечная палочка, в эксперименте использовали штамм банальных эшерихий [8, 9].

Животные были разделены на 2 группы: I группа (8 крыс), которым долю печени резецировали при помощи монополярной электрокоагуляции. II группа

(8 крыс), которым долю печени резецировали при помощи гармонического (ультразвукового) скальпеля Harmonic (Ultracision). На операционном столе животное укладывали на спину, фиксировали с разведенными верхними и нижними конечностями, брили в области передней брюшной стенке. Далее крыс помещали в эксикатор, на дно которого предварительно помещали ватный шарик, смоченный эфиром. Кожу обрабатывали 95% этиловым спиртом, затем 3% водным раствором йода. Рассекали кожу, вскрывали переднюю брюшную стенку. Выделяли печень, в хвостатую долю пункционно, при помощи инсулинового шприца через иглу 29 G, вводили 0,2 мл суточной культуры *E.coli*, содержащую  $5 \times 10^6$  микробных клеток/мл, послойно ушивали переднюю брюшную стенку. Тем самым моделировали абсцесс печени, одно из наиболее грозных осложнений острого холецистита.

После введения в эксперимент животных содержали в одинаковых условиях. Ежедневно оценивали общее поведение (активность, подвижность, наличие озноба, аппетита), измеряли ректальную температуру. На 3 сутки животным проводили лапаротомию, макроскопически исследовали состояние внутренних органов, обращая особое внимание на гепатобилиарную зону. Отмечалось наличие сформированного рыхлого воспалительного инфильтрата в области печени и подпеченочном пространстве, что характерно для воспалительного процесса в данной области. Затем выделяли хвостатую долю печени, которую резецировали при помощи электрокоагуляции – в I группе и гармонического (ультразвукового) скальпеля Harmonic (Ultracision) – во II. На 1, 3, 7, 14 после операции сутки животные выводились из опыта путем передозировки эфира. Для гистологического исследования забирали биоптаты печени, которые помещали в стерильные контейнеры. Ткани фиксировали в 10 % формалине в течение 24 часов, обезжизняли в спиртах восходящей концентрации и заключали в парафин. Препараты окрашивали по Ван-Гизону и гематоксилин – эозином.

## Результаты и обсуждение

На первые сутки у животных I группы при воздействии монополярной электрокоагуляции определяли коагуляционные некрозы ткани печени, преобладающие над дистрофией. Единичные клетки подвергались гидротическому перерождению — баллонные клетки. Этот вид дистрофии рассматривают как выражение колликационного очагового некроза. В гепатоцитах, прилегающих к зоне воздействия электрического тока, наблюдался полиморфизм клеток и ядер, нарушалось балочное строение долек. Непосредственно в зоне воздействия имелась деструкция желчных капилляров, расширение синусоидов, развитие внутридольковых геморрагий. Со стороны сосудов имелись изменения в виде спазма артериол, в просвете которых обнаруживались единичные микротромбы. Портальные тракты, попавшие в зону воздействия, имели скудный лимфоцитарный инфильтрат. Отмечалась выраженная деструкция коллагеновых волокон капсулы печени.

Изменения в ткани печени животных II группы имели следующие отличия: в зонах воздействия УЗС в гепатоцитах преобладала дистрофия над некрозом, который носил очаговый характер. Отмечалась очаговая гидропическая дистрофия, в некоторых клетках определяются гистиоцитоподобные включения в цитоплазме, анизотрофия гепатоцитов. Цитолитические проявления были менее выражены чем при использовании электрокоагуляции,



глубина их была значительно меньше. Балочное строение долек нарушено за счет дистрофических нарушений в гепатоцитах, при этом внеклеточный холестаз отмечался только в области капсулы, что косвенно свидетельствует о минимальной деструкции желчных капилляров. Расширения синусоидов, внутридольковых геморрагий не наблюдалось. В просвете артериол микротромбы обнаруживались гораздо чаще и в большем объеме по отношению к просвету и длине артериолы. В портальных трактах, попавших в зону воздействия, имелась скудная лимфоцитарная инфильтрация. Деструкция коллагеновых волокон выражена умеренно.

Исследование тканей печени на 3 и 7 сутки после операции проводили для оценки сосудистой реакции и срока появления репаративных процессов. У животных I группы на 3 сутки наблюдали экссудативные проявления в виде расширения синусоидов и выхода лимфоцитов и макрофагов в пересинусоидальное пространство, местами цепочки лимфоцитов занимали по длине до половины дольки. Также значительно возросла плотность инфильтрата вокруг портальных трактов, а местами инфильтрат выходил за пределы пограничной пластинки. На 7 сутки внутридольковые и перипортальные инфильтраты уменьшились в размерах, плотность их также снизилась, однако возросло количество макрофагов, особенно в зонах геморрагий, стали обнаруживаться фибробласты. Пролиферация эпителиоцитов и ретикулоцитов определялась непосредственно в зоне воздействия коагуляции. Синусоиды приобрели обычные размеры.

У животных II группы на 3 сутки в печени наблюдали иные экссудативные изменения: дистрофия гепатоцитов обнаруживалась только в зоне воздействия, балочное строение долек было практически не нарушено. Портальные инфильтраты не выходили за пределы пограничной пластинки, их плотность была значительно меньше, чем у животных I группы. Синусоиды были расширены только непосредственно в зоне воздействия. Пролиферация эндотелиоцитов и клеток Купфера была аналогичной животным I группы. Изменения плазмолеммы гепатоцитов в виде гиперплазии микроворсинок на билиарном и васкулярном полюсах подтверждают активность обменных процессов через клеточную поверхность. Перинуклеарное пространство расширено, в кариолемме образуется выпячивание в связи с увеличением поверхности ядра, хроматин расположен неравномерно, что свидетельствует о гиперфункции ядра. На 7 сутки у животных II группы полностью восстановилось балочное строение дольки, размеры синусоидов уменьшились до нормальных. Прак-

тически исчезли и портальные инфильтраты. На месте повреждения капсулы печени наблюдалось преобладание фиброцитов над фибробластами с формированием коллагеновых волокон, что косвенно может свидетельствовать о начале репаративных процессов.

Изучение состояния тканей на 14 сутки после операции проводили с целью установить характер и сроки репарации. Оказалось, что к 14 суткам у животных I группы в зоне воздействия восстановилось балочное строение долек, исчезли портальные и перипортальные инфильтраты, состояние сосудистого русла (артериолы, вены, синусоиды) восстановилось до нормальных, фибробласты преобладали в зоне деструкции капсулы печени, фиброциты в них располагались группами с признаками коллагенообразования.

У животных II группы к этому сроку изменения касались только зоны повреждения капсулы, фибробласты и лимфоциты обнаруживались в единичном количестве, имелись фиброциты с формированием коллагеновых волокон, что дает возможность сделать заключение о наступлении фазы завершения регенерации и формирования соединительнотканного рубца. Расположение волокон в соединительнотканном рубце рыхлое, что свидетельствует о неглубоком некрозе тканей.

### Выводы

Опираясь на результаты исследования, можно сделать заключение, что у животных II группы в зонах воздействия аппарата «Ultracision Harmonic Scalpel» некроз был минимально выражен, носил очаговый характер. Балочное строение долек нарушено за счет дистрофических изменений в гепатоцитах, при этом внеклеточный холестаз отмечался только в области капсулы, что косвенно свидетельствует о минимальной деструкции желчных капилляров по сравнению с животными I группы, у которых в зонах воздействия монополярной электрокоагуляции некроз преобладал над дистрофией. Проведенные исследования показали, что ультразвук, по сравнению с электрокоагуляцией, оказывает более щадящее действие на органы, одновременно выполняется кавитация, коагуляция, диссекция тканей, что предупреждает некроз тканей, повреждение мелких кровеносных сосудов и внепеченочных желчных путей, а также способствует более быстрому восстановлению клеточной структуры органа, ускоренной регенерации тканей печени и формированию соединительнотканного рубца, снижая тем риск развития интра- и послеоперационных осложнений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гарелик П.В., Могилевец Э.В., Цилиндз И.Т. Совершенствование техники лапароскопической холецистэктомии // Анн. хирург. гепатол. - 2007. - Т.12. - №3. - С.53-54.
2. Пауткин Ю.Ф., Климов А.Е. Хирургия желчных путей: Руководство для врачей. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. - 368с.
3. Брехов Е.И., Аксёнова И.В., Брыков В.И. и др. Сравнительная оценка применения различных видов энергии при выполнении эндоскопических операций // Эндоскопическая хирургия. - 2001. - №2. - С.11.
4. Tzovaras G., Dervenis C. Vascular injuries in laparoscopic cholecystectomy: An underestimated problem // Dig. Surg. - 2006. - Vol.23. - №5-6. - P.370-374.
5. Толстоколов А.С, Михневич В.В, Всемиров А.В. Опыт применения ультразвукового генератора в лапароскопической холецистэктомии.// Эндоскопическая хирургия. - 1999. - № 2. - С.65.
6. Fullum T.M., Kim S., Dan D. Laparoscopic "Dome-down" cholecystectomy with the LCS-5 Harmonic scalpel. JLS 2005. - 51-57.
7. Gertsch P., Pelloni A., Guerra A. Initial experience with the harmonic scalpel in liver surgery // Hepatogastroenterol. - 2011. - Vol.47 - №33. - P. 763-766.
8. Ильченко А.А. Ферментативный холецистит // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - №7. - С.68-71.
9. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 768 с.

ПОСТУПИЛА 10.04.2013



УДК 616.37-002+616.-073.755.4

**Н.Г. Гравировская**

## **РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ПАНКРЕАТИТА**

*Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, диагностический отдел.  
Украина, 49074, Днепропетровск, пр. им. Газеты «Правда», 96.  
E-mail: gastro.grav@gmail.com*

Цель: определение сонографической картины в зависимости от длительности течения хронического осложненного панкреатита.

Материалы и методы: исследовано 50 больных на аппарате Kransbulla Sonoscop 30. Определялись размеры поджелудочной железы, ее контуры, характер эхоструктуры и эхогенности паренхимы, диаметр Вирсунгова протока, состояние его стенки, наличие включений.

Результаты: при осложненных формах панкреатита в срок до 3-х лет определяются ультразвуковые признаки воспалительного процесса со стороны поджелудочной железы (ПЖ), а при длительности заболевания более 3-х лет - контуры ПЖ неровные, но четкие, железа деформирована, в большей степени выражена дилатация Вирсунгова протока, имеются его локальные расширения, встречаются крупные участки плотной ткани, т.е. происходит хронизация процесса с развитием фиброза.

Выводы: панкреатит осложняется образованием псевдокист у 81,8% больных в срок до 3-х лет от начала заболевания и у 42,9% при длительности заболевания свыше 3-х лет; конкременты чаще обнаруживаются при длительности заболевания свыше 3-х лет - 42,9 % против 18,2%.

*Ключевые слова:* хронический панкреатит. осложнения. киста, конкременты.

**N.G. Gravirovskaya**

## **RESULTS ULTRASOUND RESEARCHES IN COMPLICATED FORMS OF PANCREATITIS**

*Institute of Gastroenterology of NAMS, Diagnostic Division.  
96 Newspaper «Pravda» av., Dnepropetrovsk, 49074, Ukraine.  
E-mail: gastro.grav @ gmail.com*

Purpose: To characterise sonographic pattern depending on the duration of complicated chronic pancreatitis.

Materials and Methods: The ultrasound research with the machine Kransbulla Sonoscop 30 was conducted on 50 patients. In this cases, the size of the pancreas, its contours and character echostructure, parenchymal echogenicity, the diameter of Wirsung duct, the state of its walls, the presence of inclusions were investigated.

Results: In complicated forms of pancreatitis in the duration of 3 year old ultrasonic signs of inflammation of the pancreas are defined and in the duration of more than 3 year, the outlines of the pancreas was rough but clear, gland was deformed, more pronounced dilatation of the Wirsung duct observed, along with local expansion. there are large areas of dense tissue, and chronization process is accompanied by development of fibrosis.

Summary: Pseudocyst formation is observed in 81.8% of patients for 3 years duration of pancreatitis and in 42.9% with duration more than 3 years. The majority of pancreas ducts stones found in the patients whose duration of the disease was more than 3 years - 42.9% versus 18.2%.

*Keywords:* chronic pancreatitis. complications. cysts, stones.



## Введение

**П**анкреатит относится к тяжелым, сложнокурабельным заболеваниям и широко распространен во всем мире. В Украине показатель распространенности составляет 1550,6 на 100 тыс. взрослого населения, заболеваемость - 196,4 на 100 тыс. Прирост распространенности за последние 2 года составил 3,4% [1].

Частота различных форм панкреатита довольно заметно варьирует в разных группах и зависит от состава населения. К основным причинам развития панкреатита относят следующие: желчнокаменная болезнь - 45%; употребление алкоголя - 35%; смешанные - 10% и идиопатические - 10%. В некоторых внутренних городских центрах алкоголь может быть причиной панкреатита более чем в 75% случаев [2].

Спорные вопросы определения форм панкреатита, тяжести патологического процесса и его осложнений обсуждались на четырех интернациональных согласительных конференциях в Марселе, Кембридже и Атланте, разработавших международные классификации этого заболевания. Классификации отличаются не только рубрикацией спектра форм панкреатита, но и их определениями. В Кембридже и Марселе (1963 и 1984 гг.) были сформулированы близкие по смыслу клинические описания острого и хронического панкреатита, в Атланте (1992 г.) рассматривалась только проблема острого панкреатита. Термином «хронический панкреатит» (ХП) обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, с фазопрогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными или деструктивными изменениями ее экзокринной ткани, атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью. Это очень важное определение, которое показывает, что только динамическое наблюдение за больным позволяет определить факторы, темп прогрессирования, стадию, характер заболевания [3, 4].

Все методы диагностики панкреатита приближают врача к решению главного вопроса - выбор лечебной тактики и контроль ее эффективности. Несмотря на существующие недостатки и преимущества различных лабораторных и инструментальных методов, диагностика панкреатита, особенно хронического, еще остается трудной проблемой. Во многих случаях только комбинированное применение панкреатического функционального теста (секретин-панкреозиминового или секретин-церулеинового), дополненное клиническими данными, результатами компьютерной томографии (КТ), УЗИ, а иногда и эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ), дают возможность правильно определить стадию заболевания и назначить соответствующую терапию [5, 6].

Ультразвуковой метод исследования является наиболее распространенным, неинвазивным, легко воспроизводимым и эффективным в диагностике различных форм панкреатита и его осложнений. Так, чувствительность УЗИ в диагностике очаговых поражений ПЖ составляет 90-94%, в то время как КТ - лишь 70% [7, 8]. При воспалительном отеке ПЖ наблюдается увеличение

размеров и уменьшение ее эхографической плотности. У больных с хроническим неосложненным панкреатитом можно обнаружить неровность контуров при неизменных размерах, увеличение плотности ПЖ, которая четко дифференцируется от окружающих тканей. Одним из эхосимеотических признаков хронического панкреатита является наличие расширенного панкреатического протока. Иногда главный панкреатический проток ПЖ при отсутствии его расширения визуализируется хуже, чем в норме. Фиброзные изменения ПЖ проследиваются в виде тяжа, плотность которого может быть выше, чем плотность печени. Изменения обычно носят диффузный характер. Кальцификаты паренхимы ПЖ при УЗИ могут проявляться в виде эхопозитивных образований с расположенными за ними теневыми дорожками [6-9].

Острый и хронический рецидивирующий панкреатит характеризуется увеличением размеров или всей ПЖ, или одного из ее участков, снижением эхоплотности ткани ПЖ в месте ее увеличения. Вокруг измененного участка повышается эхогенность структуры. Кроме основного заболевания УЗИ позволяет выявить осложнения панкреатита, однако в ультразвуковой семиотике панкреатита, так же как и в его классификациях, существует различная трактовка результатов исследования, особенно это касается форм панкреатита и соответствия ультразвуковых и морфологических данных [6-9].

Цель исследования: определить особенности ультразвуковой картины при осложненных формах панкреатита в зависимости от длительности заболевания.

## Материалы и методы

Обследовано 50 пациентов, из них 22 с продолжительностью анамнеза до 3 лет (I группа), 28 больных с длительностью анамнеза более 3 лет (II группа). Контрольную группу составили 15 добровольцев от 19 до 32 лет: мужчин - 4, женщин - 11.

Больные обследовались на аппарате Kransbuller Sonoscor 30. Проводилось полипозиционное исследование с применением датчиков 7,0 и 3,5 Гц. При этом определялись размеры ПЖ, ее контуры, характер эхоструктуры и эхогенности паренхимы, диаметр Вирсунгова протока, состояние его стенки, наличие включений. При выявлении полостных образований определяли их линейные размеры, объем и положение относительно частей поджелудочной железы и окружающих органов, характер содержимого, наличие и толщину капсулы.

Для статистического анализа данных использовали дескриптивную статистику; сравнение средних значений переменных осуществляли с помощью параметрических методов (t-критерия Стьюдента) нормального распределения данных признаков, которые выражены в интервальной шкале. Все расчеты выполняли в программе SPSS 9.0 for Windows.

## Результаты и обсуждение

В результате анализа данных ультразвукового исследования больных с осложненными формами панкреатита в зависимости от длительности заболевания установлено: ПЖ была деформирована у 14 (63,6%) чел. из 22 в



I группе и у всех больных II группы. У большинства больных I группы контуры органа были неровными и нечеткими, в то время как при длительности заболевания более 3 лет контуры ПЖ были неровными, но четкими (табл. 1). У 1 чел. I группы крупное полостное образование затрудняло локацию ПЖ.

Средние размеры ПЖ у больных I группы были на верхней границе нормы, у пациентов II группы - в пределах нормы. При этом увеличение головки ПЖ чаще отмечалось при коротком анамнезе (50,0%) и почти в 2 раза реже - (28,6%) при длительности заболевания более 3-х лет (табл. 1).

Таблица 1.

### Характеристика ультразвуковых параметров ПЖ при осложненных формах панкреатита

Параметр	I группа (n=22)	II группа (n=28)
толщина головки, мм	30,70±1,35*	28,00±1,46*
толщина тела, мм	16,80±0,63*	12,57±0,37*
толщина хвоста, мм	22,40±2,57	22,86±0,80
фиброз, абс. ч. (%)	18 (81,8)	28 (100,0)
диаметр Вирсунгового протока, мм	5,00±0,93*	6,43±0,99*
локальное расширение, абс. ч. (%)	8 (26,4)	16 (57,1)
структурная единица, ед.	4,00±0,16	3,66±0,69
плотность, ед.	13,20±1,99*	15,14±1,24*
Эхоплотность смешанная, абс. ч. (%)	6 (27,3)	-
Эхоструктура пятнистая, абс. ч. (%)	4 (18,2)	-
Эхоструктура неоднородная, абс. ч. (%)	16 (72,7)	28 (100,0)
Контуры неровные, абс. ч. (%)	20 (90,9)	24 (85,7)
Контуры нечеткие, абс. ч. (%)	20 (90,9)	8 (28,6)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  в сравнении между I и II группами

Структурная единица ПЖ была в среднем несколько больше нормы и достоверно увеличена ( $p < 0,05$ ) у 10 пациентов (45,5%) в I группе и у 20 (71,4%) больных II группы, что делало рисунок паренхимы грубым, крупнозернистым.

У подавляющего большинства обследованных отмечен фиброз паренхимы, при этом у пациентов первой группы определялись, в основном, средние и мелкие участки фиброза, а крупные (более 4 мм) лишь у 4 (18,2%) человек, имевших анамнез заболевания менее 3-х лет. При более длительном заболевании участка фиброза 4 мм и более встречались в 4 раза чаще (71,4%) ( $p < 0,05$ ). В целом эхогенность органа была повышенной у 16 (72,7%) чел. в I группе и у всех пациентов II группы (табл. 1).

Следует отметить, что эхоструктура железы была неоднородной у всех обследованных, а у 4 (18,2%) человек

I группы паренхима была «пятнистой», что в совокупности с нечетким контуром свидетельствует о наличии воспалительного процесса на момент обследования. Паранкреатическая клетчатка в основном была повышенной эхогенности: у 14 (63,6%) больных I группы и у 20 (71,4%) II группы.

У больных I группы панкреатит был осложнен псевдокистами в 18 случаях (81,8%), при этом чаще встречалось одиночное полостное образование - у 14 (63,6%) больных, значительно реже - две кисты - у 2 (9,1%) и три кисты - также у 2 (9,1%) пациентов. В среднем объем кист в области головки составил  $37,26 \pm 10,77$  см<sup>3</sup>, в области тела -  $94,00 \pm 90,77$  см<sup>3</sup> и в области хвоста -  $178,17 \pm 27,77$  см<sup>3</sup> (рис. 1). Капсула лоцировалась у 18 больных из 22 и толщина ее в среднем составила  $3,28 \pm 0,60$  мм, более 3 мм она была у 6 чел.

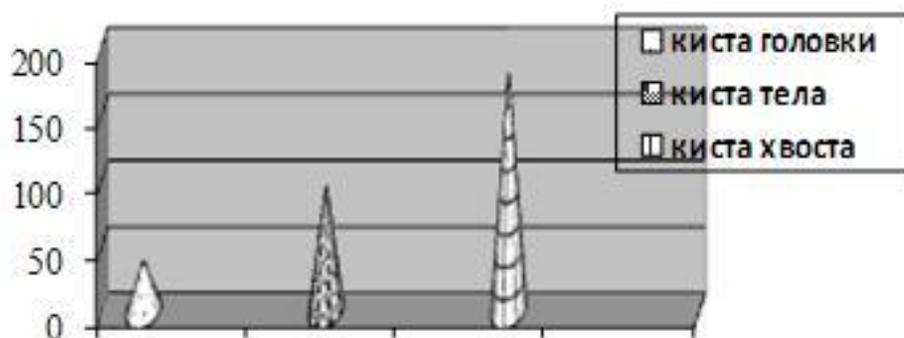


Рис. 1. Размеры полостных образований ПЖ в зависимости от локализации.

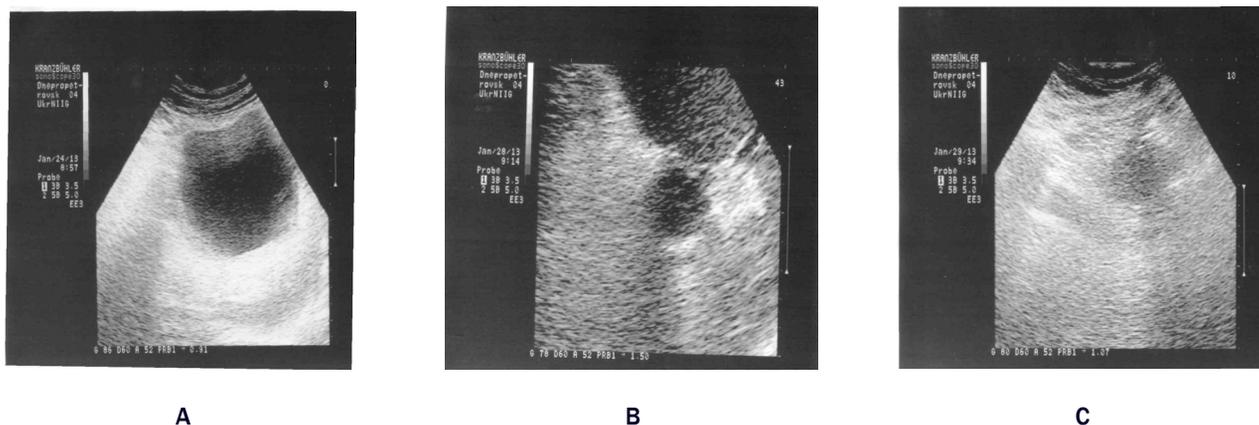


Рис. 2. Киста тела ПЖ (А), содержимое негетогенное – взвесь; киста хвоста ПЖ в области ворот селезенки (В); формирующаяся киста головки ПЖ (С).

Капсула лоцировалась не на всем протяжении, внутренний контур был неровным, толщина - неравномерной. В 2-х случаях капсула полостных образований не определялась, что свидетельствовало о незрелости кист (рис. 2).

Содержимое кист был гомогенным в 4 случаях, взвесь отмечена у 12 и плавающие фрагменты ткани - у 2 больных.

Во II группе полостные образования выявлялись значительно реже и были небольшого размера. Киста в области головки локализовалась у 4 больных, в сальниковой сумке - у 2.

Толщина капсулы в среднем составила  $4,51 \pm 1,08$  мм, объем -  $32,57 \pm 16,69$  см<sup>3</sup>. Содержимое кисты в сальниковой сумке представляло собой жидкость со взвесью и мелкими включениями, что является ультразвуковым симптомом инфицирования.

При длительности анамнеза до 3-х лет главный панкреатический проток был извитым, дилатированным до  $5,00 \pm 0,93$  мм, локальные расширения отмечались лишь у 8 (26,4%) пациентов.



Рис. 3. Вирсунгодилатация и конкременты в протоке на фоне выраженного фиброза паренхимы.



По мере увеличения длительности заболевания происходит дальнейшее увеличение просвета Вирсунгова протока ( $6,43 \pm 0,99$  мм) и локальные расширения определяются уже более чем у половины больных. Дилатация главного панкреатического протока и наличие локальных расширений обусловлено наличием в нем конкрементов и/или выраженным фиброзом ткани железы (Рис. 3).

### Выводы

1. При осложненных формах панкреатита в срок до 3-х лет определяются УЗ признаки воспалительного процесса со стороны ПЖ в виде увеличения органа (50,0%) нечеткости контуров (90,9%), неоднородной, а в 18,2% случаев «пятнистой» структуры.

2. При длительности заболевания более 3 лет, контуры ПЖ неровные, но четкие, железа деформирована, в большей степени выражена дилатация Вирсунгова протока, имеются его локальные расширения. Крупные участки фиброза встречаются в 3,9 раз чаще, чем при более коротком анамнезе, т.е. происходит хронизация процесса с развитием фиброза.

3. Панкреатит осложняется образованием псевдокист у 81,8% больных в срок до 3-х лет от начала заболевания и у 42,9% при длительности заболевания свыше 3-х лет при этом размеры кист достоверно меньше; конкременты чаще обнаруживаются при длительности заболевания свыше 3-х лет - 42,9% против 18,2% при более коротком анамнезе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Показник и здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2010-11 рік. - Міністерство охорони здоров'я України, 2011.
2. Ильин В.Ф. Компьютерная томография при панкреатите / В.Ф. Ильин. - Режим доступа: [http://kishechnik.ru/zabolevaniya\\_podzhelud\\_zhelezy/komp\\_tomografiya\\_pri\\_pankreatite/](http://kishechnik.ru/zabolevaniya_podzhelud_zhelezy/komp_tomografiya_pri_pankreatite/) (Дата обращения 27.03.2013).
3. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит / О.Н. Минушкин. - Режим доступа: [http://medliner.narod.ru/surgery/hr\\_pancr.html](http://medliner.narod.ru/surgery/hr_pancr.html) (Дата обращения 27.03.2013).
4. Pancreatitis, Chronic National Library of Medicine / Retrieved. - 2007. - Режим доступа: [http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2007/MB\\_cgi?mode=&term=CHRONIC+PANCREATITIS](http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2007/MB_cgi?mode=&term=CHRONIC+PANCREATITIS) (Дата обращения 27.03.2013).
5. Губергриц Н.Б. Есть ли у нас, наконец, практическая классификация хронического панкреатита? / Н.Б. Губергриц // Мистецтво лікування. - Режим доступа: <http://m-l.com.ua/?aid=811#> (Дата обращения 27.03.2013).
6. Лузганов Ю.В., Островская Н.Е., Ягубова В. А., Шкиря К.С. Дифференциальная диагностика и принципы терапии различных форм панкреатита и панкреонекроза // Рус. мед. журн. - 2005. - Т. 13. - № 27. - С. 12-17
7. Harris G.J. Carcinoma of the pancreas: a retrospective review / G.J. Harris, H.V. Gaskill, A.B. Cruz. // J Surg Oncol. - 1990. - 45. - P.184-189.
8. Focal solid lesions of the pancreas By Dr. Lars Thorelius October 14, 2003/ - URL: <http://www.auntminnie.com/index.asp?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=594099> (Дата обращения 27.03.2013).
9. Брехов Е.И. Этиопатогенез и принципы хирургического лечения острого панкреатита / Е.И. Брехов. - Режим доступа: <http://old.trimm.ru/php/content.php?group=1&id=2679> (Дата обращения 27.03.2013).

ПОСТУПИЛА 28.03.2013



Л.Ф. Долотова, В.В. Эстрин

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ СЕЛЕНАЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ СЕПСИСОМ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,  
Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43/38/2.  
E-mail: Dolotoval@rambler.ru*

Цель: разработка диагностических критериев сепсиса, позволяющих раннее назначение селеназы, у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС), находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Материалы и методы: проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание применения селеназы у новорожденных с РДС и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на ИВЛ. Обследовано 100 новорожденных детей находящихся в критическом состоянии.

Результаты: в процессе исследования методом «деревьев решений» сформулированы диагностические правила выделения сепсиса с точностью 77,78%, чувствительностью 84% и специфичностью 75,38%.

Выводы: использование диагностических правил позволит заподозрить сепсис уже на этапе поступления в реанимационное отделение, что, в свою очередь, послужит основанием к назначению селеназы и будет способствовать выделению тех пациентов, которым селен нужен в первую очередь.

*Ключевые слова:* селен, сепсис, респираторный дистресс-синдром новорожденных.

L.F. Dolotova, V.V. Estrin

## CLINICAL AND LABORATORY CRITERIA OF APPOINTMENT OF SELENAZA AT NEWBORNS WITH THE RESPIRATORY DISTRESS-SINDROMOM COMPLICATED BY SEPSIS

*Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics  
43/38/2 Mechnikova st., Rostov-on-Don, 344012, Russia.  
E-mail: Dolotoval@rambler.ru*

Purpose: development of diagnostic criteria of the sepsis, allowing early appointment of selenase, at newborns with the respiratory distress syndrome (RDS) being on artificial ventilation of lungs (AVL).

Materials and methods: controlled randomized blind clinical test of application of selenase at newborns with RDS and perinatal defeat of TsNS being on the AVL was carried out. 100 newborn children being in a critical condition were surveyed.

Results: during the study, the method of «decision trees», formulated diagnostic rules of allocation of sepsis, with an accuracy of 77,78%, sensitivity of 84% and specificity of 75,38%.

Summary: The use of diagnostic rules will be suspected sepsis, at the stage of admission to the intensive care unit, which, in turn, serve as the basis for appointment selenazy and will assist in those patients who need selenium first.

*Key words:* selenium, sepsis (SIRS), respiratory distress syndrome of newborns.



## Введение

**Н**е вызывает сомнения тот факт, что интенсивное внедрение в практику новейших методов лечения респираторной патологии позволило значительно снизить уровень перинатальной смертности. Однако частота развития бактериальных осложнений, возникающих в связи с применением различных видов респираторной терапии остается на высоком уровне. В отделениях реанимации или палатах интенсивной терапии, количество бактериальных инфекций, по данным различных авторов, составляет от 24 до 55% [1, 2].

Более того, одним из самых серьезных осложнений, встречающихся у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и перинатальным поражением ЦНС до сих пор остается синдром системной воспалительной реакции (SIRS) или сепсис, количество летальных исходов при котором достигает порядка 15 - 50% [3, 4].

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению селена (селеносодержащих препаратов) на организм, который способен влиять на причинно-следственные механизмы развития тяжелых инфекций, а также контролировать и ограничивать свободно радикальное окисление липидов, тем самым предотвращая функциональные органно-системные расстройства [5, 6, 7].

Проанализировав многочисленные литературные данные о применении (назначении) селеназы, мы пришли к выводу о том, что нет конкретных диагностических критериев, которые позволили бы назначить данный препарат новорожденным с РДС и перинатальным поражением ЦНС.

Описанные в аннотации показания к применению носят достаточно обобщенный характер, в частности: длительное парентеральное питание, несбалансированное и неполноценное питание, нарушение пищеварения и всасывания, программный диализ, длительное воздействие солей тяжелых металлов, период беременности и грудного вскармливания, - и нет четких рекомендаций к назначению селеназы у детей с вышеуказанной патологией.

Также большое количество исследований убедительно доказали высокую эффективность применения селена при сепсисе, однако не встречается ни одного указания на то, что было бы возможным как можно раньше назначить селеназу и не допустить, либо предотвратить развитие SIRS.

Все это в совокупности способствовало более тщательному и детальному анализу данных нашего исследования, а также возникла мысль о поиске маркеров, способных с высокой степенью достоверности предсказать необходимость назначения селеназы уже на этапе поступления в реанимационное отделение, что и определяет актуальность настоящих исследований.

**Цель исследования** - разработка диагностических критериев, позволяющих заподозрить возникновение септического процесса на этапе поступления в реанимационное отделение (АРО), на основании которых будет назначена селеназа, с целью снижения частоты развития бактериального сепсиса и, в свою очередь, летальности у новорожденных в критических состояниях, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

## Материалы и методы

На базе детского реанимационного отделения ФГБУ «Ростовского НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава

России, было проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание эффективности селенита натрия (торговое название Selenase, Biosyn, Германия) у новорожденных имеющих респираторную патологию и находящихся на ИВЛ.

Настоящее исследование было согласовано и одобрено локальным независимым этическим комитетом (ЛНЭК) (согласно выписке из протокола № 18/2, от 26.11.2008) и проводилось с учетом предварительно полученного информированного согласия родителей ребенка.

В работу было включено 100 новорожденных, имеющих респираторную патологию и получающих респираторную терапию в виде ИВЛ.

Все дети поступили в наше отделение в возрасте  $2 \pm 1,8$  дня, родились в сроке гестации  $39,2 \pm 1,2$  недели, массой тела  $3750 \pm 450$  граммов, от матерей в возрасте  $30 \pm 5,4$  года, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, с оценкой по шкале Апгар  $4,2 \pm 1,1$  балл. В связи с тяжестью состояния, обусловленной выраженными явлениями дыхательной недостаточности (бледность кожных покровов, акроцианоз, одышка с участием вспомогательной мускулатуры, гипоксемия:  $pO_2 < 50$  мм.рт.ст, гиперкапния:  $pCO_2 > 45$  мм.рт.ст, выраженный смешанный ацидоз:  $pH < 7,28$ ), все дети были интубированы и переведены на ИВЛ в родильном зале с последующей транспортировкой в реанимационное отделение в первые часы жизни. В АРО новорожденным назначалась стандартная интенсивная терапия принятая в отделении.

При поступлении в реанимационное отделение и до начала терапии у пациентов, вошедших в исследование, в строго асептических условиях была взята кровь из центральной или периферической вены для определения основных показателей общего клинического анализа крови (ОАК).

ОАК исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе "CelltacF"МЕК-8222/К, (Япония) однократно, только при поступлении ребенка в АРО.

Именно этот анализ мы попытались использовать в качестве идентификации маркеров для назначения селеназы. Дело в том, что при введении данного препарата нами замечены достоверные статистически значимые изменения как со стороны «красной», так и со стороны показателей «белой» крови. Учитывая то обстоятельство, что без общего клинического анализа крови не обходится ни одна постановка диагноза и для его выполнения требуется минимум времени (5-7 минут), минимум объема крови (0,3-0,5 мл), и минимум усилий для интерпретации, принято решение детально изучить именно эти показатели.

Анализ и обработку статистических данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Megastat» и Statistica-6.

## Результаты и обсуждение

Прежде чем приступить к выполнению поставленной задачи, нами проведен тест Колмогорова-Смирнова в среде п.п.п. Statistica 6, с целью проверки вида распределения данных. К нормальному распределению данных нашего исследования относятся: количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, нейтрофилов, АОРР, SOD, кальций, глюкоза.

Кроме того, по результатам нашего исследования был проведен анализ с целью обнаружения артефактов («ди-



ких» точек), а также предварительной оценки проявления септической инфекции и пневмонии в численных значениях определенных показателей. Проанализировав данные ОАК, нами не было выявлено каких-либо сочетаний, характерных для диагнозов: сепсис и пневмонии.

Далее проводился анализ по точкам CutOff, в результате которого выяснилось, что использование ROC – кривых для определения соответствующих точек не позволяют сформулировать диагностическое правило, так как чувствительность и специфичность такой диагностики не превышали 60%.

Совершенно очевидно, что данная система является нелинейной и при построении диагностического правила, скорее всего, должен быть использован метод логистической регрессии (МЛР).

Принимая во внимание вышеуказанное обстоятельство, после предварительной кодификации, при которой за «0» обозначили все случаи патологий (РДС, пневмонии, меконияльно-аспирационный синдром, меконияльно-аспирационная пневмония), а за «1» - все случаи септического процесса, был произведен и рассмотрен многофакторный логистический анализ регресса с пошаговым условным выбором переменных (табл. 1).

Таблица 1

**Подборка факторов с высокой диагностической ценностью**

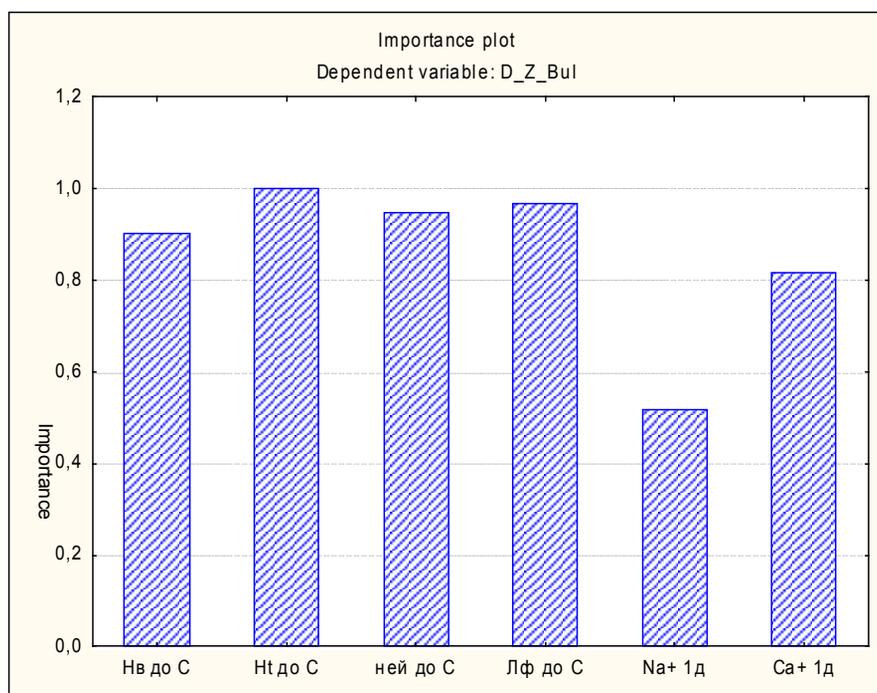
№	Подборка факторов					ТОЧНОСТЬ	ЧУВСТВИТ.	СПЕЦИФИЧН.
1	Эри	Базоф	Fshunt	Ca ++	GSH-Px	69,57%	88,89%	57,14%
2	Нв	Ней	Лф	GSH-Px	SOD	52,17%	77,78%	35,71%
3	Нт	Лей	Ней	Мон	Базоф	70,65%	77,78%	68,92%
4	Лей	Ней	Мон	Базоф		18,48%	77,78%	4,05%
5	Лей	Ней	Базоф			63,04%	77,78%	59,46%

Исходя из данных таблицы 1, следует, что большей диагностической ценностью обладает комбинация факторов под № 3, включающая: гематокрит, лейкоциты, нейтрофилы, моноциты, базофилы.

Указанный выше набор факторов обозначился как

лучший прогнозирующий порог с точностью 70,65%, чувствительностью 77,78% и специфичностью 68,92%.

Следующим шагом, мы провели анализ и оценили вклад каждого показателя в построении диагностического правила (рис. 1).



**Рис. 1. Вклад показателей в построении диагностического правила.**



Данные, представленные на рисунке 1, не только не противоречат, но и еще раз подтверждают точность выбора переменных логистической модели регрессии. То есть наибольший вклад в диагностике септического процесса приходится на гематокрит, лимфоциты, нейтрофилы (лейкоциты), гемоглобин.

Для дальнейшей проверки правильности определения набора факторов, влияющих на проявление септического процесса, нами был использован метод «деревьев решений» по алгоритму CART [8].

В ходе анализа с помощью вышеуказанного метода были установлены показатели, которые позволили сформулировать следующие диагностические правила:

1) если лейкоциты крови  $\geq 22,5 \times 10^9/л$ , то это однозначно следует расценивать как проявление сепсиса;

2) если лейкоциты крови  $\leq 10,85 \times 10^9/л$  и  $Ht > 39,5$  - сепсис.

Диагностическое правило, построенное по алгоритму CART, дает более высокую точность (77,78%) и чувствительность (84%) выделения сепсиса, по сравнению с МЛР, однако имеет место некоторое снижение специфичности (75,38%), хотя, в сравнении с логистической моделью регрессии, специфичность, в данном алгоритме, также выросла (табл. 2).

Таблица 2

**Диагностическое правило по методу  
«деревьев решений»**

ТОЧНОСТЬ	(ИП+ИО)/ (ИП+ИО+ЛП+ЛО)	77,78%
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	ИП/(ИП+ЛО)	84,00%
СПЕЦИФИЧНОСТЬ	ИО/(ИО+ЛП)	75,38%

Исходя из представленных данных таблицы 2, очевидно, что из 100 пациентов, поступивших в АРО и имеющих респираторную патологию и перинатальное поражение ЦНС, у 84 детей будет заподозрен (диагностирован) сепсис уже на этапе поступления, что позволит нам в кратчайшие сроки назначить селеносодержащие препараты.

Даже если, в каких-то случаях, нами будет проведена гипердиагностика сепсиса, на основании которой мы назначим селену пациенту в критическом состоянии, то мы, по крайней мере, не навредим ребенку, так как в применении последней практически отсутствуют противопоказания. Считаю необходимым напомнить, что к основным противопоказаниям относятся: интоксикация селеном (у детей практически не встречается) [9, 10] и индивидуальная непереносимость.

### Заключение

В заключении еще раз подчеркнем, что целью данной работы ни в коем случае не являлось совершение какого-то открытия в диагностике сепсиса (это и так всем давно известно и не подлежит дискуссии), скорее наоборот. Наша задача состояла в том, чтобы на основании самого простого недорого быстрого и доступного всем анализа (ОАК делается в любой клинике) выявить те показатели, которые с большой долей вероятности способны заподозрить предрасположенность к развитию синдрома системной воспалительной реакции, у новорожденных с РДС и перинатальным поражением ЦНС на этапе поступления в реанимационное отделение для того, чтобы не назначать селену всем подряд, а выявить только тех пациентов, которые нуждаются в ней в большей степени.

### ЛИТЕРАТУРА

- Девис П.А., Готефорс Л.А. Бактериальные инфекции у плода и новорожденного/ Пер. с англ. – М.: Медицина, 1987. – С. 34 -56.
- Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. – М.: Изд. Мокиев, 2001. – С. 44-45.
- Angstwurm M., Schottdorf J., Schohol J. et al. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome // Crit. Care Med. 1999. Vol. 27. P. 1807–1813.
- Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений // Вестн. интенс. тер. – 2001. - № 31. – С. 9-14.
- Гмошинский И.В., Мазо В.К., Тутельян В.А., Хотимченко С.А. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности: обзорная информация. Экология моря, НАН Украины. 2000; 54: 83–6.
- Тутельян В.А. с соавт. Селен в организме человека. М., изд. РАМН. 2002; 224 с.
- Голубкина Н.А., Скальный А.В., Соколов Я.А., Щелкунов Л.Ф. Селен в медицине и экологии. М.: Издательство КМК. 2002. – С. 134.
- Breiman L, Friedman J.N. 1984. Classification and regression trees. Monterey, CA: Wadsworth&Brooks/ Cole Advanced Books&Soft warl. ISBN. 978-0-412-04841-8.
- Шестопалов А.Е., Дмитриев А.В. Микроэлементные комплексы в клинической медицине. 2002. <http://medi.ru/doc/321301.htm> (дата обращения 12.04.2013).
- Heyland D.K., Dhaliwal R., Day A.G. et al. 2008. Critical Care Nutrition Group. Supplemental antioxidant nutrients: parenteral selenium. [http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/11.2\\_selenium\\_07.pdf](http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/11.2_selenium_07.pdf). (дата обращения 12.04.2013).

ПОСТУПИЛА 14.04.2013



Л.Ф. Долотова, В.В. Эстрин

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕЛЕНАЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,  
Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43/38/2. E-mail: Dolotoval@rambler.ru*

Цель: снижение экономических затрат на лечение новорожденных в критических состояниях, путем использования селена, основанное на уменьшении длительности проводимой искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и госпитализации.

Материалы и методы: проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание применения селеназы у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на ИВЛ. Обследовано 76 новорожденных, находящихся в критическом состоянии. Рандомизация осуществлялась методом компьютерной программы генератора случайных чисел. В I группе (n=36), кроме стандартной интенсивной терапии, принятой в отделении, вводили селеназу в дозе 10 мкг/кг/сут внутривенно струйно медленно, в течение 10 дней, II группа (n=40) – группа контроля.

Результаты: в процессе испытания выявлено и статистически достоверно доказано, что в группе детей, получавших селеназу, длительность проводимой ИВЛ и продолжительность госпитализации была, соответственно, в 1,6 и 1,36 раза меньше ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля.

Выводы: использование селеназы у детей с респираторной патологией, способствует снижению финансовых затрат на лечение в 1,6 раза и носит фармакоэкономически выгодный характер.

*Ключевые слова:* селен, респираторный дистресс-синдром новорожденных, «стоимость–эффективность».

L.F. Dolotova, V.V. Estrin

## PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF SELENASE AT NEWBORN BABIES IN CRITICAL CONDITION

*Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics  
43/38/2 Mechnikova st., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Dolotoval@rambler.ru*

Purpose: To reduce the economic costs of treatment of newborns in critical condition, using selenium, based on reducing the duration of carried out IVL and hospitalization.

Materials and methods: controlled randomized blinded clinical test of selenase infants with RDS and perinatal CNS, are on mechanical ventilation (mechanical ventilation) was carried out. 76 newborn children being in a critical condition were surveyed. Randomization was carried out by a method of the computer program of a random number generator. In I group (n=36), except standard intensive therapy accepted in office (hospital), entered selenase in a dose of 10 mkg/kg/days intravenously slowly, within 10 days, II group (n=40) – group of control.

Results: during the test it was found and statistically proved that the group of children receiving selenase, duration of IVL and ongoing hospital stay was, respectively, 1.6 and 1.36 times less ( $p < 0.05$ ) than in the group of control.

Summary: the use of selenase at children with respiratory pathology helps to reduce the financial cost of treatment at 1.6 times and has pharmacoeconomic lucrative nature.

*Key words:* selenium, respiratory distress syndrome of newborns, CEA – cost–effectiveness analysis.



## Введение

**В** настоящее время одной из важнейших причин развития дыхательной недостаточности у новорожденных остается респираторный дистресс-синдром (РДС).

Однако несмотря на интенсивное внедрение нанотехнологий, появления более мощных антибактериальных препаратов, а также нового поколения современной аппаратуры, больших достижений в лечении и уменьшении расходов на лечение детей с РДС не отмечается [1].

Более того, ни для кого не секрет, что для лечения пациента в стенах любого реанимационного стационара или палаты интенсивной терапии здравоохранение несет значительные затраты. Эти затраты возрастают еще больше по мере внедрения новых методов лечения, либо использования дорогостоящих препаратов [2].

Поэтому сейчас большое внимание уделяется поискам такой терапии, которая, с одной стороны, была бы эффективной и безопасной, а с другой - не слишком бы увеличивала затраты на лечение больного.

Учитывая вышесказанное, возникла необходимость в проведении целого ряда фармакоэкономических исследований, позволяющих определять оптимальную тактику ведения больных. В таких исследованиях анализируется соотношение «цена — качество» методом сравнения рыночной стоимости препаратов и их клинической эффективности или соотношение «затраты — эффективность» методом сравнения стоимости альтернативных курсов лечения [2, 3].

Также отметим то обстоятельство, что универсальным критерием для оценки ресурсов, затрат и издержек лечебного учреждения некоторые исследователи считают продолжительность пребывания пациента в госпитале (hospital length of stay) [4].

В связи с тем, что ведущая роль в патогенезе РДС отводится оксидативному повреждению, то повышая активность антиоксидантной системы, мы способствуем уменьшению тяжести течения данной патологии.

Анализ литературных данных показал исключительную роль эссенциального микроэлемента селена (у здоровых новорожденных отмечена относительная недостаточность данного микроэлемента) в антиоксидантной защитной системе организма (АОС).

То есть, иными словами, применяя пентагидрат селенита натрия – препарат «СЕЛЕНАЗА», который компенсирует дефицит селена и тем самым усиливает активность АОС, можно добиться, по нашему мнению, некоторых успехов в лечении новорожденных с РДС, что и определяет актуальность настоящих исследований.

**Цель исследования** - снижение экономических затрат на лечение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и перинатальным поражением ЦНС путем использования селена, основанное на уменьшении длительности проводимой ИВЛ и госпитализации.

## Материалы и методы

Принимая во внимание вышесказанное, на базе детского реанимационного отделения ФГБУ «Ростовского НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России было проведено контролируемое рандомизированное слепое

клиническое испытание эффективности селенита натрия (торговое название Selenase<sup>®</sup>, Biosyn, Германия) у новорожденных, имеющих респираторную патологию и находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

На проведение данного исследования было получено разрешение от локального независимого этического комитета (ЛНЭК) (согласно выписке из протокола № 18/2, от 26.11.2008 года), исследование проводилось с учетом предварительно полученного информированного согласия родителей ребенка.

В исследование включено 76 новорожденных, находящихся в критическом состоянии и получающих респираторную поддержку в виде ИВЛ.

Все новорожденные находились в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, о чем мы судили по первой и пятой минуте оценки шкалы Апгар, составившей соответственно:  $3,1 \pm 1,1$  балла и  $5,1 \pm 1,2$  балла, родились в сроке гестации  $39,1 \pm 1,1$  недель, массой тела  $3350 \pm 250$  г, и поступили в отделение не позднее 28 суток жизни.

При поступлении в реанимационное отделение (АРО) была проведена рандомизация, при которой сформировались 2 группы. Рандомизация осуществлялась методом компьютерной программы генератора случайных чисел по номеру истории болезни.

Детям I группы ( $n=36$ ), с четным номером истории болезни вводили селеназу (Selenase<sup>®</sup>, Biosyn) в дозе 10 мг/кг/сут внутривенно струйно медленно в течение 10 дней, а новорожденным II группы ( $n=40$ ) – с нечетным номером, не вводили селеназу, и эта группа составила группу контроля. Испытуемые I и II групп получали стандартную интенсивную терапию, соответствующую тяжести состояния и заболевания, принятую в реанимационном отделении.

Статистическую обработку и анализ данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Мегастат» и Statistica-6.

## Результаты и обсуждение

Клинические исследования последних лет убедительно доказали, что применение селеназы в интенсивной терапии достоверно уменьшает летальность и увеличивает выживаемость [5].

Так ли это на самом деле, мы смогли оценить по результатам собственного исследования.

Проверку статистической достоверности различий результатов длительности ИВЛ и продолжительности госпитализации в исследуемых группах осуществляли с помощью W – критерия Вилкоксона для независимых выборок (таблица 1).

Из данных таблицы 1 следует, что в группе детей, получавших селеназу ( $n=36$ ), длительность пребывания на ИВЛ составила  $4,6 \pm 0,82$  дня, что в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), меньше, чем в группе без применения селеназы, составившей  $7,4 \pm 1,38$  дней.

Продолжительность госпитализации также была статистически достоверно ниже (в 1,36 раза ( $p < 0,05$ )) в I группе, чем во II и составила соответственно  $9,3 \pm 1,32$  и  $12,7 \pm 2,17$  койко-дней.



Таблица 1.

**Сравнительная оценка продолжительности проводимой ИВЛ и длительности госпитализации в изучаемых группах**

Критерии	Группа с селеназой (n=36)	95% ДИ	Группа без селеназы (n=40)	95%ДИ	P
ИВЛ (сутки)	4,6	0,82	7,4	1,38	0,003855
Койко-дни	9,3	1,32	12,7	2,17	0,011432

В связи с этим следует сказать, что продолжительность проводимой ИВЛ и длительность госпитализации, получившие статистически достоверные результаты, могут быть использованы как клинические критерии эффективности селеназы.

Кроме того, в нашем исследовании мы провели **фармакоэкономический** анализ с использованием критерия «стоимость–эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis). Анализ такого рода позволяет учесть и соотнести как расходы, так и **эффективность** (результаты) медицинских вмешательств [3]. Соотношение «стоимость–эффективность», показывающее стоимость достижения желаемого результата, рассчитывается по формуле:

$$CEA = C / Ef$$

Где: «CEA» показывает стоимость лекарственных средств на единицу **эффективности**, «С» – средняя стоимость лечения (в нашем случае, это средняя стоимость одних суток пребывания пациента на ИВЛ, в крайне тя-

желом или тяжелом состоянии), «Ef» – **эффективность** лечения (вероятность достижения положительного результата по выбранному критерию **эффективности, в нашем случае, это длительность проводимой ИВЛ**).

В связи с вышеизложенным, по заявке отдела анестезиологии и реаниматологии главным экономистом ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России произведен расчет средней стоимости одного койко-дня пребывания ребенка на искусственной вентиляции легких, в критическом состоянии в АРО, который составил 13673,76 руб.

Стоимость 1 флакона селеназы объемом 10 мл (раствор для внутривенного и/или внутримышечного введения) составляет 380 рублей, по данным отдела закупок ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России одна упаковка селеназы содержит 10 флаконов по 10 мл раствора и стоит 3800 рублей. Одного флакона селеназы объемом 10 мл достаточно на курс лечения (10 дней) для одного ребенка.

Согласно представленной выше формуле нами сделан простейший расчет, результаты которого приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Фармакоэкономическая эффективность использования селеназы у новорожденных в критических состояниях**

Группы наблюдения	Средняя стоимость терапии на 1 сутки (руб.)	Средняя длительность ИВЛ (сут.)	Общая стоимость терапии (руб.)	CEA
Группа с селеназой (N=36)	13673,76 + 380 = 14053,76	4,6	14053,76 × 4,6 = 64647,3	14053,76
Группа без селеназы (N=40)	13673,76	7,4	13673,76 × 7,4 = 101185,8	22054,45

Ef = 0,62

Из данных таблицы 2 совершенно очевидно, что общая стоимость лечения пациента в критическом состоянии на фоне применения селеназы в 1,56 раз меньше, чем без применения последней. Практически аналогичный результат мы получили при вычислении критерия «стоимость – эффективность»: в группе детей, получавших селен, CEA оказался в 1,6 раз меньше, чем в контрольной группе.

**Выводы**

1. Доказано, что на фоне введения селеназы статисти-

чески достоверно снижается длительность проводимой ИВЛ в 1,6 раз ( $p < 0,05$ ), а также длительность госпитализации в 1,36 ( $p < 0,05$ ).

2. Доказано, что применение селеназы в стандартной интенсивной терапии у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на ИВЛ, носит фармакоэкономически выгодный характер, так как способствует снижению финансовых затрат на лечение в 1,6 раза, а также, в очередной раз доказывает свою безопасность и оправданность использования у пациентов с данной патологией.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений // Вестн. интенс. тер. – 2001. - № 31. – С. 9-14.
2. Чуканова Е.И. Фармакоэкономический анализ эффективности применения препарата Мидокалм® в сравнении с баклофеном и тизанидином у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями // Русский медицинский журнал. - 2002. –Т. 10, № 12-13. – С. 75-85.
3. Norman R, Spencer A, Feder G. Cost-Effectiveness Analysis: What You Always Wanted to Know But Were Afraid to Ask. [http://www.endabuse.org/health/ejournal/archive/1-5/cost\\_effective\\_analysis.php](http://www.endabuse.org/health/ejournal/archive/1-5/cost_effective_analysis.php) из кэша Google. (дата обращения 14.04.2013).
4. Ройтман Е.В. Инновации и экономика в современной клинической гемостазиологии.// Тромбоз, гемостаз и реология. - 2011. – № 3. - С. 66.
5. Heyland D.K., Dhaliwal R., Day A.G. et al. 2008. Critical Care Nutrition Group. Supplemental antioxidant nutrients: parenteral selenium. [http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/11.2\\_selenium\\_07.pdf](http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/11.2_selenium_07.pdf). (дата обращения 12.04.2013).

ПОСТУПИЛА 13.04.2013



Э.В. Дудникова, Н.Н. Кобзева, Е.С. Приходская, Е.А. Беседина, Е.Г. Педченко

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра детских болезней №1,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29.  
E-mail: elena.slyusarewa@yandex.ru*

Цель: изучение особенностей клинического течения атопического дерматита у детей раннего возраста.

Материалы и методы: проведено обследование 30 детей раннего возраста с клиническими проявлениями атопического дерматита в стадии обострения.

Результаты и выводы: Ранний дебют атопического дерматита является прогностическим критерием тяжелого течения заболевания. Наследственная предрасположенность (преимущественно по материнской линии) является достоверным эндогенным фактором в генезе атопического дерматита. Основным триггером дебюта и обострения атопического дерматита у детей является нарушение гипоаллергенной диеты кормящей матерью. Тяжесть заболевания коррелирует с поражением желудочно-кишечного тракта, что объясняет необходимость комплексной терапии данной патологии. Детям со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита не проводится адекватная вакцинация согласно национальному календарю профилактических прививок в связи с частыми обострениями заболевания.

*Ключевые слова:* атопический дерматит, дети, анамнез, вскармливание.

E.V. Dudnikova, N.N. Kobzeva, E.S. Prihodskaja, E.A. Besedina, E.G. Pedchenko

## CERTAIN PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN'S EARLY AGE

*Rostov State Medical University,  
Department of Children Diseases №1  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.  
E-mail: elena.slyusarewa@yandex.ru*

Purpose: Research of certain peculiarities of the clinical course of atopic dermatitis in children's early age.

Materials and Methods: A total of 30 children in early age with the clinical manifestations of atopic dermatitis were involved in the investigation.

Results and Summary: It was found that clinical manifestations of atopic dermatitis in early infancy is a predictor of severe disease. In the genesis of atopic authentic dermatitis endogenous factor is inherited predisposition. The violation of a hypoallergenic diet of nursing mothers is the main trigger and exacerbations predisposing factors of Atopic Dermatitis. The severity of the disease correlate with the gastrointestinal tract lesions, which explains a comprehensive treatment of this pathology. Due to frequent exacerbations of the disease, children with moderate to severe forms of atopic dermatitis are not carried out an adequate vaccination in accordance with the National Immunization Calendar.

*Keywords:* atopic dermatitis, children, anamnesis, breastfeeding.



## Введение

В последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост аллергических заболеваний кожи.

В Российской Федерации распространенность атопического дерматита у детей варьирует от 10 до 28% [1]. В структуре аллергических заболеваний доля атопического дерматита составляет 50-75% [2]. По данным эпидемиологических исследований наибольшая частота атопического дерматита регистрируется у детей раннего возраста (32,4%), а наименьшая - у подростков (15,2%) [3].

Актуальность проблемы атопического дерматита связана не только с его высокой распространенностью среди населения, но и ранним началом, длительным рецидивирующим течением, быстрой переходом острых форм в хронические, учащением за последние годы тяжелых вариантов заболевания, торпидных к традиционному лечению [4]. Сочетание в 40-60% случаев с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, конъюнктивитом, формирование к подростковому возрасту у 50-70 % больных резистентности к лечению и у 5-10% инвалидизирующих форм, придает еще большую значимость изучаемой проблеме [5]. Атопический дерматит признан значимым фактором риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы [6].

Атопический дерматит рассматривается как мультифакториальное заболевание с полигенным типом наследования. В его развитии ведущая роль отводится эндогенным факторам - наследственной предрасположенности, атопии, гиперреактивности кожи [7]. Реализации генетической предрасположенности к формированию атопического дерматита способствуют воздействия различных факторов внешней среды.

Дебют атопического дерматита у детей первого года жизни связан чаще всего с пищевой аллергией [7,8], но в последующих обострениях заболевания этиологическую значимость также приобретают бытовые, клещевые, эпидермальные, пылевые, грибковые, бактериальные и вирусные аллергены [7].

Вовлечение в патологический процесс наряду с кожей многих органов и систем позволяет рассматривать атопический дерматит как системный процесс [9].

У детей с атопическим дерматитом выявляются изменения иммунологической реактивности, нейро-эндокринные нарушения, расстройство обмена веществ и дисфункция органов пищеварения, которые поддерживают хроническое течение заболевания [10].

Цель работы - изучение особенностей клинического течения атопического дерматита у детей раннего возраста.

## Материалы и методы

Для реализации поставленной цели обследованы 30 детей (21 мальчик и 9 девочек) раннего возраста с клиническими проявлениями атопического дерматита в стадии обострения.

Обследование включало сбор аллергологического анамнеза, осмотр с определением степени тяжести атопического дерматита с помощью дерматологического индекса SCORAD-TIS (Scoring of Atopic Dermatitis - The Item Severity). Проводилась оценка только объективных данных с определением индекса по формуле:  $SCORAD-TIS = A/5 + 7B/2$ , где: А - распространенность кожных по-

ражений, В - интенсивность клинических проявлений. При этом учитывались 6 признаков интенсивности поражений в виде эритемы, отека/папул, мокнутий/корок, эксфолиации, лихенификации, сухости (невоспаленной кожи) по шкале от 0 до 3 баллов: 0 — отсутствие, 1 — слабое выражение, 2 — умеренное выражение, 3 — резкое выражение. Распространенность оценивали по правилу "девятки", где за единицу принята площадь ладонной поверхности кисти. Полученные данные обработаны с использованием методов математической статистики.

## Результаты и обсуждение

Среди наблюдаемых нами больных младенческой формой атопического дерматита преобладали мальчики - 70 %.

По степени тяжести атопического дерматита дети раннего возраста были распределены на три группы. 1 группу составили 7 пациентов с легким течением атопического дерматита (SCORAD-TIS =  $15,4 \pm 0,52$  баллов), во 2 группу вошли 19 детей с заболеванием средней тяжести (SCORAD-TIS =  $25,4 \pm 5,02$  баллов), 3 группа представлена 4 пациентами с тяжелым течением заболевания (SCORAD-TIS =  $38,2 \pm 6,9$  баллов).

Следует отметить, чтоотягощенный наследственный аллергоанамнез у пациентов 1 группы был выявлен в 100% наблюдений, при этом преобладали аллергические заболевания у родственников по материнской линии, у 1 ребенка аллергопатологией страдали оба родителя. 28,6% пациентов имели сибсов, у половины из которых наблюдались аллергические заболевания. Средний возраст родителей на момент рождения ребенка составил: матерей  $29,7 \pm 6,8$  лет, отцов -  $34,8 \pm 12,3$  лет. Вредные привычки имели 28,6% отцов.

При изучении антенатального периода установлено патологическое течение беременности у 100% матерей обследованных пациентов. Структура патологии представлена в 57,1% угрозой невынашивания беременности, в 42,9% - гестозом первой половины беременности, у 2 матерей наблюдалась сочетанная патология. Анемия беременных диагностирована у 14,3% матерей.

Большинство беременных женщин (71,4%) не соблюдали гипоаллергенную диету. Физиологическое течение родов отмечалось в 57,1% наблюдений.

Наблюдаемые дети родились при сроке гестации  $39,4 \pm 1,39$  недель, с массой  $335,7 \pm 301$  граммов и длиной тела  $51,4 \pm 3,0$  см, оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов у 71% детей.

Большинство детей (71%) были впервые приложены к груди на 1-2 сутки после рождения; 14,3% - в родильном зале, 1 ребенок - на 7 сутки.

Представляло интерес изучение продолжительности грудного вскармливания у пациентов, вошедших в исследование. По полученным данным на грудном вскармливании находились 57% обследованных детей данной группы, половина из них до 6 месяцев, половина - до 2-х лет.

На смешанном вскармливании находился один ребенок. Адаптированные молочные смеси с рождения получали 28,6% детей. Возникновение атопического дерматита у 71% обследованных детей регистрировалось в период до 6 месячного возраста.

Провоцирующими экзогенными факторами развития атопического дерматита явились блюда прикорма - 57%, нарушения характера питания кормящей матери в 28%



случаев. Прием лекарственных препаратов в 14,8% случаев стал причиной манифестации атопического дерматита. У обследованных детей преобладали изменения кожи в виде сухости, шелушения, гиперемии, единичных папулезных высыпаний с локализацией в области лица, коленных и локтевых сгибов, ягодичной области, сопровождающиеся зудом в 42,8% случаев. Нарушения сна отмечались у 1/3 пациентов. Обострения заболевания у пациентов 1 группы возникали до 2-х раз в год.

Среди пациентов 2 группы со среднетяжелым течением атопического дерматита преобладали мальчики (84,2%). Средний возраст матерей на момент рождения ребенка составил  $27,47 \pm 4,68$  лет, отцов -  $28,1 \pm 4,41$  лет. Вредные привычки отмечены у 10% матерей пациентов и 26% отцов. 42% пациентов имеют сибсов, половина которых страдает аллергическими заболеваниями. У большинства детей (73,68%) наблюдался отягощенный аллергоанамнез по материнской линии, у 31,58% - со стороны обоих родителей. У 78,95% матерей беременность протекала с патологией (угроза невынашивания (40%), гестоз 1,2 половины (36,84%), анемия -13%. Аллергические проявления во время беременности наблюдались у 33,3% матерей. 47% матерей получали лечение во время беременности. Гипоаллергенную диету во время беременности соблюдала 31,6% женщин. Все дети родились в срок, путем кесарева сечения -15,8% детей, у четверых детей отмечалось обвитие пуповиной при рождении. Антропометрические показатели при рождении составили: вес -  $3607 \pm 350$  г, рост -  $51,4 \pm 2,73$  см. 89,5% детей привиты от туберкулеза и гепатита В в родильном доме.

Половина детей были приложены к груди в родильном зале, 10,5% - в первые сутки, 47,4%-на 2-3 сутки. Большинство детей (68,4%) находились на грудном вскармливании, 75% из них - до 12 месяцев. 21% детей получали искусственное вскармливание, три человека находились на смешанном вскармливании. Первый прикорм был введен с 4 до 6 месяцев в виде овощного пюре (84%) или каши (16%). Питание в виде продуктов на основе цельного коровьего молока получали 26% детей, причем у половины из них отмечалась аллергическая реакция. Дебют атопического дерматита состоялся до 6 месяцев у 84,2% пациентов. Причиной дебюта у детей 2 группы явилось нарушение гипоаллергенной диеты матерью во время грудного вскармливания в 58% случаев, 16% - блюда прикорма, 10%- адаптированные молочные смеси, а в 5%- лекарственные препараты.

Нарушение стула на первом году жизни отмечалось у 31,6% обследованных, из них 83% страдали запорами, метеоризм наблюдался у 47,4% детей. Половина детей перенесли ОРВИ на первом году жизни. На момент обследования у всех детей отмечались зуд и высыпания, у 68,4% детей матери отмечали нарушение сна, у 21% детей наблюдалось снижение аппетита, эмоционально-двигательное возбуждение наблюдалось у четверти детей. У детей данной группы отмечались гиперемия кожи, папулезные высыпания, мокнутие, единичные участки лихенификации, эксфолиации в области коленных и локтевых сгибов. Период ремиссии составлял 3-4 месяца.

Тяжелое течение атопического дерматита наблюдалось у 13,3% обследованных детей; индекс SCORAD-TIS составил  $38,2 \pm 6,9$  баллов. Отягощенный аллергоанамнез был выявлен у всех детей данной группы, у половины из них со стороны обоих родителей. 50% детей 3 группы имеют сибсов, которые в 100% случаев страдают аллергическими заболеваниями.

Средний возраст родителей на момент рождения ребенка составил: матерей -  $25,75 \pm 3,09$  лет, отцов -  $28,0 \pm 6,68$  лет. 75% отцов пациентов имели вредные привычки. У всех матерей пациентов данной группы отмечалась сочетанная патология во время беременности. 50% будущих матерей получали лекарственную терапию. Только четверть женщин соблюдали гипоаллергенную диету во время беременности. Физиологическое течение родов отмечалось в 100% случаев. Наблюдаемые дети родились при сроке гестации  $40,5 \pm 0,58$  недель с массой  $3487 \pm 396$  г, и длиной тела -  $51 \pm 3,1$ . Все дети родились с оценкой по шкале Апгар 7/8-8/8 баллов. Один ребенок был обвит пуповиной при рождении. Половина детей были впервые приложены к груди в первые сутки после рождения, 25% - в родильном зале, 25% - позже третьих суток. Все дети данной группы находились на естественном вскармливании до 12 месяцев. Гипоаллергенную диету во время грудного вскармливания соблюдали лишь 25% матерей. Прикормы были введены с 4 до 6 месяцев в виде овощного пюре и каш. Возникновение аллергического воспаления кожи у 75% пациентов 3 группы регистрировалось в 1-2-месячном возрасте. Причиной дебюта атопического дерматита явились нарушения характера питания кормящей матери - в 75% случаев, в 25% случаев - применение лекарственных препаратов. У всех детей отмечались высыпания на коже и зуд, сопровождавшиеся нарушением сна, эмоциональной неустойчивостью, двигательным возбуждением. Нарушение стула и метеоризм отмечались в 100% случаев.

Преобладающее число детей, страдающих тяжелой формой заболевания, не были вакцинированы согласно национальному календарю профилактических прививок по причине атопического дерматита.

У детей с тяжелым течением атопического дерматита наблюдались обширные множественные участки поражения кожных покровов, выраженные экссудация и эксфолиации, участки лихенификации в области коленных, локтевых, лучезапястных сгибов.

Обострения заболевания у пациентов возникали каждые 1-1,5 месяца и чаще и были связаны, как правило, с нарушением диеты.

### Выводы

1. Ранний дебют атопического дерматита является прогностическим критерием тяжелого течения заболевания.
2. Наследственная предрасположенность (преимущественно по материнской линии) является достоверным эндогенным фактором в генезе атопического дерматита.
3. Основным триггером дебюта и обострения атопического дерматита у детей является нарушение гипоаллергенной диеты кормящей матерью.
4. Тяжесть заболевания коррелирует с поражением желудочно-кишечного тракта, что объясняет необходимость комплексной терапии данной патологии.
5. Детям со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита не проводится адекватная вакцинация согласно национальному календарю профилактических прививок в связи с частыми обострениями заболевания.

*Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 8108 от 23.10.2012 г.*



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ревякина В.А., Огородова Л.М., Деев И.А. и др. Результаты национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей //Аллергология. - 2006. – Т.1. – С. 3-9.
2. Ross SfC. Childhood atopic eczema //BMJ. – 2002. – 324. – P. 1376-1379.
3. Генкина Н.И. Распространенность, факторы риска и течение атопического дерматита у детей: Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М., 2006.
4. Ревякина В.А., Агафонов А.С. Атопический дерматит у детей и инфекции, осложняющие течение болезни //Лечащий врач. - 2011. - №1. – С. 25-31.
5. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей. - Тверь, 2003. – 238 с.
6. Gehring U., Bischof W., Fahlbusch B., Wichmann H., Heinrich J. House dust endotoxin and allergic sensitization in children // Am. J. Respirat. Crit. care Med. - 2002. - Vol. 166, № 7. - P. 939-944.
7. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. Руководство для врачей. - 2006. – 688 с.
8. Волкова Е.Н. Атопический дерматит //Лечащий врач. - 2006. - №9. – С. 15-18.
9. Зайцева С.В. Атопический дерматит у детей //Лечащий врач. - 2009. - №4.- С. 16-19.
10. Тарбеева О.Н. Иммунологические нарушения и их коррекция при младенческой форме атопического дерматита: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Архангельск, 2012.

ПОСТУПИЛА 14.04.2013



А.А. Дюзиков<sup>1</sup>, Г.В. Чудинов<sup>1</sup>, А.В. Пономарев<sup>2</sup>, В.В. Коршунов<sup>1</sup>, А.С. Додонов<sup>1</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ УДАЛЕНИЯ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ ДЛЯ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ АРИТМИЙ В УСЛОВИЯХ ПАРАЛЛЕЛЬНОГО ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

<sup>1</sup>Ростовская областная клиническая больница

Россия, 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170. E-mail: ekc@aaanet.ru

<sup>2</sup>Больница скорой медицинской помощи №2

Россия, 344092, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35

Цель: оценить результаты удаления скомпрометированных эндокардиальных электродов для постоянной электрокардиостимуляции в условиях параллельного искусственного кровообращения.

Материалы и методы: изучены результаты бактериологического анализа деимплантированных электродов, их электронной микроскопии, а также показатели среднеотдаленного послеоперационного периода.

Результаты: 59 электродов удалено у 26 пациентов. В подавляющем большинстве наблюдений инфекционными агентами явились *Streptococcus viridians* и *Staphylococcus epidermidis*. В одном наблюдении отмечено послеоперационное кровотечение и в одном – рецидив инфекции. Летальности не отмечено.

Выводы: удаление электродов в условиях параллельного искусственного кровообращения является эффективным и безопасным методом лечения.

*Ключевые слова:* удаление эндокардиальных электродов, хирургический подход, бактериологический анализ, электронная микроскопия.

A.A.Duzhikov<sup>1</sup>, G.V.Chudinov<sup>1</sup>, A.V.Ponomarev<sup>2</sup>, V.V.Korshunov<sup>1</sup>, A.S.Dodonov<sup>1</sup>

## THE NEW APPROACH OF PERMANENT ENDOCARDIAL LEAD EXTRACTION

<sup>1</sup>Rostov Regional Clinical Hospital

170 Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344011, Russia. E-mail: ekc@aaanet.ru

<sup>2</sup>Emergency Care Hospital №2

88/35 Bodraya st., Rostov-on-Don, 344092, Russia

Purpose: to explore results of chronically implanted endocardial pacemaker leads extraction with extracorporeal circulation and using sternotomy pump off approach.

Methods: bacteriological analysis and electronical microscopy of deimplanted pacing leads were estimated. The short-distance outcomes of surgical treatment are analyzed too.

Results: 26 patients were operated and 59 leads extracted. The vast majority of infectious agents were presented by *Streptococcus viridians* and *Staphylococcus epidermidis*. One patient had early postoperative bleeding. Another case was complicated by relapse of infection. There wasn't mortality observed.

Conclusion: the pump off approach of extracorporeal circulation is a safe and effective method for endocardial pacemaker leads extraction

*Keywords:* lead extraction, surgical approach, bacteriological analysis, electronical microscopy.



## Введение

Научная концепция, положенная в основу ответа на вопрос «Какие электроды для эндокардиальной кардиостимуляции (ЭЭ) могут быть оставлены в организме пациента пожизненно и какие должны быть удалены?», претерпела за время широкого клинического использования электрокардиостимуляции (ЭКС) кардинальные изменения. Исходные представления основывались на утверждении биологической совместимости ЭЭ. Предполагалось, что поскольку биофизический конфликт ЭЭ с организмом пациента не угрожает последнему, а процедура экстракции сама по себе опасна, удалять ЭЭ необходимо лишь в случаях прямой угрозы жизни больного [1-4]. С развитием биомедицинских технологий и знаний, а также по мере накопления клинического опыта, стало понятно, что биофизическое взаимодействие ЭЭ с организмом пациента неизбежно повышает риск осложнений и, следовательно, все лишние ЭЭ должны быть удалены [5, 6].

Цель работы - оценка результатов госпитального и раннего послеоперационного периода в группе пациентов, перенесших удаление ЭЭ в условиях параллельного искусственного кровообращения (ПИК) без остановки сердечной деятельности. Необходимо отметить, что указанный хирургический подход является наиболее сложным и несет в себе существенный операционный риск.

## Материалы и методы

Дооперационное обследование больных включало: стандартную электрокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальную и чреспищеводную эхокардиоскопию, сцинтиграфию миокарда, селективную компьютерную томографию коронарных артерий, прямую селективную ангиографию коронарных артерий, чреспищеводное и, по показаниям, эндокардиальное электрофизиологическое исследование.

Прооперировано 26 пациентов. Во всех случаях удаление ЭЭ производилось в условиях ПИК на работающем сердце без остановки кровообращения. Использован оригинальный метод с выполнением контртракции миокарда ПЖ адаптированной проволочной петлей. На интраоперационном этапе производили забор биопсийного материала с периелектродных разрастаний фиброзной ткани и/или вегетаций для выполнения цитологического и микробиологического исследования. Также фрагменты удаленных ЭЭ направлялись на электронную микроскопию для оценки степени биодеградации полимерного покрытия.

Проводилось комплексное микробиологическое исследование, включающее в себя микроскопию мазков-отпечатков после окраски по Граму, идентификации возбудителей, выделенных при культивировании в аэробных и анаэробных условиях, и определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам. Идентификация выделенных возбудителей осуществлялась с помощью компьютерной программы и тест наборов фирмы Becton Dickinson BBL Crystal Systems.

Определение чувствительности выделенных микроорганизмов проводилось диско-диффузионным методом на среде Muller - Hinton II.

## Результаты и обсуждение

В 11 случаях удаление ЭЭ сочеталось с выполнением различных пластических реконструкций фиброзного

кольца и структур трикуспидального клапана (ТК). В 5 наблюдениях вторичные изменения ТК потребовали его протезирования. У 2 пациентов имелись показания к биклапанному протезированию - ТК и митрального клапана (МК). Первым этапом у этих пациентов выполнялась экстракция ЭЭ и протезирование ТК в условиях ПИК. Во всех случаях для протезирования ТК использованы ксенографты. Четверем пациентам по показаниям выполнялось аортокоронарное шунтирование без остановки кровообращения. Во всех случаях эндокардиальные электроды были заменены на эпикардиальные системы стимуляции.

Удалено 59 ЭЭ. Из них 7 предсердных, 49 правожелудочковых, 2 шоковых ЭЭ (оба двуспиральные), 1 ЭЭ коронарного синуса. 18 электродов имели полиуретановую оплетку, 41 - силиконовую. Из них видимые повреждения полимера имели соответственно 2 и 5 ЭЭ. Все видимые повреждения локализовались в зонах внешнего сдавления инсuffляции: в 1 наблюдении дефект силиконового ЭЭ соответствовал ключично-реберному промежутку, который у мужчины 57 лет гиперстенического телосложения был существенно сужен. В 1 наблюдении множественные дефекты полиуретанового покрытия сформировались на внесосудистой порции ЭЭ у женщины 67 лет с избыточной массой (ИМТ 42,0 кг/м<sup>2</sup>) и синдромом твисттера. В 6 случаях (5 силиконовых и 1 полиуретановый ЭЭ) повреждение сформировалось в местах контакта и/или взаимного трения тел электродов в пределах сосудистого русла.

Результаты микроскопии: все электроды с полиуретановым покрытием имели разной степени выраженности повреждения инсuffляции: от едва заметных поверхностных трещин до глубоких щелевидных дефектов, проникающих на всю толщу полиуретана. Все силиконовые ЭЭ также имели повреждения в виде лакун, раковин, каверн различной глубины и конфигурации. Полнослойных повреждений силиконовой оплетки зафиксировано не было. При анализе степени выраженности повреждений и для полиуретановых, и для силиконовых ЭЭ отмечена прямая зависимость от временного фактора: чем дольше срок пребывания ЭЭ в теле больного, тем в большей степени выражены процессы биодеградации. Кроме того, отмечена корреляция между степенью выраженности биодеградации полимера и наличием системной инфекции в организме пациента. Полученные данные совпадают с результатами экспериментальных работ A.Kutarski, изучавшего биодеградацию различных полимерных покрытий ЭЭ под воздействием человеческих макрофагов и *Staphylococcus aureus*. Анализ, попытка классификации и статистическая обработка полученных в результате электронной микроскопии данных в задачи исследования не входили. Они будут отражены в отдельной работе.

При прямой микроскопии мазков-отпечатков с интраоперационных образцов периелектродной биологической ткани в четырех случаях наблюдали единичные грамположительные кокки во всех полях зрения, в четырнадцати мазках-отпечатках микроорганизмы не визуализировались. При проведении микробиологического исследования в семи случаях роста колоний микроорганизмов не получено. Отмечен рост посевов ткани в 11 интраоперационных образцах, полученных от 7 больных.

Спектр и условия культивирования выделенных классическим методом штаммов микроорганизмов, а также их чувствительность к антибактериальным препаратам представлены в табл. 1.



Таблица 1

**Микроорганизмы (грибы), обнаруженные во фрагментах периеlectродной ткани у больных с проявлениями инфекционного эндокардита и их чувствительность к антибиотикам**

Б-ой, возраст	удален.ЭЭ Сроки мпл. (годы)	Выделенные микроорганизмы (грибы)	Условия культивирования	Чувствительность кАБ препаратам
К.И.В., 42 г.	$\frac{3}{8,6}$	Streptococcus viridans  Candida albicans	Аэробные\анаэробные  Аэробные	Ванкомицин +++ Ципрофлосацин ++ Линкомицин ++ Рифампицин ++ Дифлюкан+++ Нистатин++
Ж.А.А., 64 г.	$\frac{2}{12,5}$	Streptococcus viridans  Staphylococcus epidermidis	Аэробные\анаэробные  Аэробные\анаэробные	Ванкомицин ++ Ципрофлосацин ++ Линкомицин + Ципрофлоксацин+++ Максипим++++
И.В.Ю., 27л.	$\frac{2}{6,2}$	Staphylococcus aureus	Аэробные\анаэробные	Ванкомицин++ Максипим+++
П.А.Н., 76 л.	$\frac{1}{0,3}$	Streptococcus viridans  Streptococcus mitis	Аэробные\анаэробные  Аэробные\анаэробные	Ванкомицин +++ Ципрофлосацин ++ Рифампицин ++ Линкомицин + Максипим+++
Г.В.Г., 55 л.	$\frac{1}{4,3}$	Streptococcus viridans  Staphylococcus epidermidis	Аэробные\анаэробные  Аэробные	Ванкомицин +++ Ципрофлосацин ++ Максипим +++ Линкомицин ++
А.Е.О., 40 л.	$\frac{1}{11,0}$	Streptococcus viridans	Аэробные\анаэробные	Ванкомицин +++ Ципрофлосацин+++ Линкомицин +
Ч.В.В., 65 л.	$\frac{1}{5,5}$	Staphylococcus epidermidis	Аэробные\анаэробные	Ванкомицин+++ Рифампицин++

Согласно результатам бактериологического исследования Streptococcus viridans как возбудитель инфекционных осложнений был идентифицирован в 46% наблюдений, Staphylococcus epidermidis – в 27%, Candida albicans – в 9%, Staphylococcus aureus – в 9% и Streptococcus mitis – в 9%. Явное преобладание в бактериальном спектре Streptococcus viridans, а также чувствительность высших штаммов микроорганизмов к устойчивым сочетаниям антибактериальных препаратов наталкивают на мысль о нозокомиальной инфекции. Однако, из пяти пациентов, имевших в качестве возбудителя инфекционного эндокардита Streptococcus viridans, только двое перенесли имплантацию ЭКС системы в одной клинике.

При ретроспективном анализе результатов исследования учитывались исход процедуры (полное или частичное удаление электрода), частота и объем повреждения миокарда правого желудочка и подкалапанных структур трикуспидального клапана, развитие послеоперационных осложнений, госпитальная летальность.

Применение данной методики сопровождалось удовлетворительными результатами: во всех исследованных

случаях удалось полностью удалить эндокардиальные электроды, при этом повреждения миокарда правого желудочка и подкалапанных структур трикуспидального клапана не отмечалось. Окончательное решение о необходимости реконструкции (протезировании) ТК принимали интраоперационно, после выполнения гидравлической пробы. Состоятельность ТК после реконструкции оценивали вслед за ушиванием атриотомического отверстия и распусканием турникетов над полыми венами посредством чреспищеводной эхокардиоскопии.

В одном наблюдении отмечено развитие раннего послеоперационного кровотечения, что потребовало экстренной рестернотомии, источником кровотечения являлся прорезавшийся шов правого предсердия. Летальность на госпитальном этапе (30 сут. с момента операции) не отмечалась.

В представленной группе больных среднеотдаленные результаты лечения (в срок до 12 мес.) удалось проследить в 23 (78%) наблюдениях. Кумулятивная выживаемость к указанному сроку составила 100% (23 чел.). В одном наблюдении отдаленный послеоперационный



период осложнился нагноением ложа ЭКС, что связано, по-видимому с латентной внутритканевой инфекцией. Рецидивирующих септических состояний не отмечалось. Во всех случаях отмечается субъективная удовлетворенность результатами лечения.

#### Выводы

1. На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:
2. При решении вопроса о деимплантации ЭЭ необходимо комплексно оценивать не только состояние

проводящей системы сердца, время имплантации ЭКС и биофизическое состояние ЭЭ, но и состояние клапанного аппарата сердца и имеющуюся патологию коронарной системы.

3. Удаление ЭЭ в условиях ИК является эффективным и безопасным методом для значительной группы пациентов, у которых по тем или иным причинам невозможно деимплантировать ЭЭ эндоваскулярными методиками.
4. Результаты использования методики «адаптированной проволочной петли» позволяют рекомендовать ее для внедрения в клиническую практику

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Path to growth. Cardiac Lead Removal System. Spectranetics annual report 2004. – Colorado Springs, 2005.
2. Ревишвили А.Ш.. Quality standards of devices therapy. Surgical complications // Europace-2005.- Abstr. 667.-Prague., 2005.
3. Sonnhag C., Walfridsson H. Extraction of cronicly infected pacemaker leads: two cases with serious complications // PACE.- 1989. - Vol.12.-P.1204.
4. Резник И.И., Идов Э.М., Михайлов А.В. и др. Лечебная тактика при инфекционном эндокардите: хирургические аспекты // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.-2002.-№3.-С.15-22.
5. Byrd C.L. Management of implant complications. In Clinical Cardiac Pacing and Defibrillation / Eds. Ellenbogen K.A., Wilkoff B.L. et al. – Philadelphia, 2000.
6. Love C.J., Wilkoff B.L., Byrd C.L. et al. Recommendations for extraction of chronically implanted transvenous pacing and defibrillator leads: indications, facilities, training. North American Society of Pacing and Electrophysiology Lead Extraction Conference Faculty // Pacing Clin. Electrophysiol. -2000.-Vol.23.-P.544-551.

ПОСТУПИЛА 09.04.2013



Л.А. Котиева, И.И. Андреева, Л.П. Сизякина

## **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ В ДИНАМИКЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: iai3012@rambler.ru*

Цель: изучение патогенетической значимости клеточных факторов врожденного иммунитета в развитии опосредованного ВИЧ инфекционного процесса

Материалы и методы: изучали кислородзависимый метаболизм нейтрофильных гранулоцитов, цитолитическую активность натуральных киллеров, продукцию интерферона- $\gamma$ . Под наблюдением находилось 36 инфицированных ВИЧ пациентов.

Результаты и выводы: после этапа активации клеточных механизмов врожденной противовирусной защиты формируется функциональная супрессия, вносящая существенный вклад в прогрессию ВИЧ-инфекции.

*Ключевые слова:* натуральные киллеры, ВИЧ-инфекция, интерферон- $\gamma$ .

L.A. Kotieva, I.I. Andreeva, L.P. Sizyakina

## **FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF CELLULAR FACTORS OF THE INNATE IMMUNE PROTECTION IN THE DYNAMICS OF HIV-INFECTION**

*Rostov State Medical University,  
Department of Immunopathology and Allergology of Professional  
and Training Development Department  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: iai3012@rambler.ru*

Purpose: To study the pathogenetic significance of cellular factors in the development of innate immunity mediated by HIV infection

Materials and Methods: Oxygen-dependent metabolism of neutrophil granulocytes, the cytolytic activity of NK cells, production of IFN -  $\gamma$  were studied. We observed 36 HIV-infected patients.

Results and Summary: It is shown that after the stage of activation of cellular innate antiviral defense mechanisms formed functional suppression, making a significant contribution to the progression of HIV infection.

*Keywords:* natural killer cells, HIV infection, IFN- $\gamma$ .



## Введение

Несмотря на многообразие исследований, посвященных инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), имеющиеся в настоящее время достижения в области профилактики и терапии этого заболевания далеки от окончательного решения [1,2]. Поиски методов эффективного противостояния ВИЧ-инфекции способствуют детальному изучению патогенетических механизмов развития опосредованного ВИЧ-инфекционного процесса и роли иммунной системы в его контроле [3,4]. До настоящего времени нет ответа на вопрос о том, каким образом зараженному ВИЧ удастся в течение многих лет противостоять инфекции, каковы критерии прогноза вариантов прогрессии инфекции и почему неполнота иммунного ответа в одних случаях приводит к доминирующей роли инфекций, а в других - к поломке системы сдерживания опухолевого роста? Учитывая тот факт, что при ВИЧ-инфекции основным объектом инфицирования являются иммунокомпетентные клетки, обеспечивающие формирование адаптивного иммунного ответа, представляет интерес анализ динамики реакции клеточно-опосредованных механизмов врожденной защиты на вирусную экспансию [5,6]. Проведение такого исследования позволит прояснить некоторые аспекты иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции и способствовать оптимизации диагностических и прогностических критериев течения заболевания, улучшению контроля эффективности проводимой терапии.

Цель исследования - анализ функциональных параметров натуральных киллеров и нейтрофильных гранулоцитов в динамике инфекционного процесса, опосредованного ВИЧ.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились инфицированные ВИЧ пациенты в возрасте 20-45 лет. Диагноз ВИЧ-инфекции был поставлен на основании обнаружения в сыворотке обследуемых лиц антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с дальнейшим подтверждением в иммуноблоте и определением антител к белкам, кодируемым генами *env* — *gp 160*, *110/120*, *41*, *gag* — *p55*, *40*, *24/25*, *18*, *pol* — *p68*, *52*, *34*. Определение стадий ВИЧ-инфекции осуществлялось в соответствии с комплексной клинико-иммунологической классификацией центра контроля по болезням (CDC, 1993): в соответствии с этой классификацией по клиническим признакам разграничиваются три категории, обозначаемые как А (генерализованная лимфаденопатия - ГЛАП), В (пре-СПИД) и С (СПИД). Клиническая категория А соответствует стадии первичных проявлений. Клиническая категория С — развитию СПИДа. Категория В выделена как промежуточная. У находящихся под наблюдением пациентов стадия ГЛАП зарегистрирована у 6, пре-СПИД - у 22, СПИД - у 8 человек. В качестве контрольной группы обследовано 20 практически здоровых доноров крови. Иммунофенотипирование натуральных киллеров, а также анализ экспрессии на мононуклеарах периферической крови рецепторов к ИФН- $\gamma$  (CD119) проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием моно-

клональных антител производства Becton Coulter на цитометре Cytomics FC 500. Интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов и его адаптационные возможности оценивали по способности нейтрофилов восстанавливать нитросиний тетразолий (НСТ) в диформаза. Определяли спонтанную (НСТсп.) и стимулированную латексом (НСТст.) активность. Коэффициент стимуляции рассчитывали по формуле:  $Kст. = НСТст./НСТсп.$  Цитотоксическую активность (ЦТА) натуральных киллеров (НК) определяли по их способности [7], опосредованной Fc $\gamma$ R III типа (CD16), лизировать комплекс ЭБ-IgG. Литическую активность оценивали по выходу гемоглобина из разрушенных эритроцитов барана (ЭБ) при совместном культивировании лимфоцитов и ЭБ, предварительной инкубированных с гипериммунной антисывороткой [8].

Уровень в периферической крови ИФН $\gamma$ , а также его спонтанную и стимулированную продукцию мононуклеарами определяли методом ИФА на диагностических тест-системах производства ЗАО «Вектор-Бест». Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excel, Windows Statistica с использованием параметрических и непараметрических методов. Полученные результаты выражались в форме среднего арифметического ( $M$ )  $\pm$  его ошибки ( $m$ ). Статистически значимыми считали различия, если вероятность случайного их характера не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Выявлено, что начальная стадия инфекционного процесса характеризуется выраженной активацией метаболизма нейтрофилов – продукция активных форм кислорода этими клетками на треть превышает показатели группы сравнения при сохранности их адаптационных резервов. Так, в условиях дополнительной стимуляции *in vitro* определяется дальнейшее усиление метаболической активности, что документируется значением коэффициента стимуляции на уровне контроля.

Также отмечается повышение активности натуральных киллеров – основного клеточного фактора врожденного иммунитета в отношении вирусной инфекции. При этом нами не отмечено увеличения содержания этих клеток в общем пуле периферических лимфоцитов, однако их функциональная активность превышает контрольное значение ЦТА практически вдвое, что отражает высокий активационный потенциал НК на начальном этапе формирования иммунного ответа к ВИЧ. Активация клеточных механизмов противовирусной защиты определяется, в том числе, увеличением выработки одного из ведущих цитокинов, обеспечивающих реализацию иммунного ответа по клеточному типу – интерферона гамма: выявлено практически четырехкратное увеличение его сывороточного уровня при сохранении адаптационных резервов интерферонпродуцирующих клеток в условиях дополнительного стимула. В то же время следует отметить, что стимулирующие эффекты ИФН- $\gamma$  не сопровождалось увеличением экспрессии его рецепторов: количество CD119+ лимфоцитов не имело достоверных отличий от контрольной группы (табл. 1).



Таблица 1.

**Параметры клеточных факторов врожденного иммунитета инфицированных ВИЧ в стадии генерализованной лимфаденопатии (ГЛАП) в сравнении со здоровыми донорами**

	НСТсп у.е.	Кстим.	CD16 %	ЦТА у.е.	ИФН-γ (сыв) пкг/мл	ИФН-γ спонт пкг/мл	ИС ИФН	CD119 %
Здоровые доноры	100,0±4,2	1,8±0,1	12,1±1,2	44,5±5,3	18±21	91±17	24±7	16,0±3,6
Инфицированные в стадии ГЛАП	133,0±5,0*	1,6±0,2	11,8±8,6	70,7±10*	89,3±34,1*	118±47,5	17±9	15±3,7

Примечание: \*отмечены статистически достоверные различия показателей по сравнению со здоровыми при  $p < 0,05$

Дальнейшее развитие иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции, приводящее к стадии пре-СПИД, характеризуется угнетением механизмов естественной противовирусной резистентности. Так, статистически значимо по сравнению с контрольными значениями и начальной стадией ВИЧ-инфекции снижен Кст. НСТ-теста, что свидетельствует об истощении потенциальных резервов нейтрофилов. Также исчерпаны функциональные резервы натуральных киллеров. Этот факт документируется снижением цитотоксической активности не только в сравнении с начальной стадией, но и по отношению к контрольным параметрам, несмотря на сохранность общего количества этих клеток на уровне нормативных значений. Об истощении адаптационных возможностей клеточных механизмов иммунной системы в условиях продолжающейся вирусной агрессии свидетельствует снижение коэффициента стимуляции продукции активирующего их функцию ИФН-гамма: в условиях дополнительного воздействия на мононуклеары периферической крови *in vitro* коэффициент стимуляции практически вдвое снижен по отношению к контролю. Тем не менее уровень сывороточного ИФН-γ, так же как и его спонтанная продукция, сравнимы с соответствующими параметрами стадии ГЛАП и превышают, соответственно, значения группы сравнения. В то же время неизменным остается экспрессия рецепторов к ИФН-γ,

что свидетельствует о дискоординации процессов секреции и возможности рецепции данного цитокина (табл.2). Терминальная стадия ВИЧ-инфекции - СПИД, характеризующаяся развитием необратимых патологических изменений, проявляется принципиально значимым угнетением функциональной активности, в том числе клеточных факторов врожденного иммунитета. В частности, нейтрофильные фагоциты практически не отвечают в условиях *in vitro* на дополнительный стимул, что свидетельствует о полном истощении их функциональных резервов. Также, несмотря на то, что количество НК в периферической крови остается на уровне нормативных значений, их цитолитическая активность составляет лишь треть от функциональной возможности НК группы сравнения. Кроме того, отмечается шестикратное снижение индекса стимуляции продукции мононуклеарами периферической крови ИФН-γ при продолжающейся дискоординации процессов секреции и рецепции. Таким образом, в стадии СПИД, несмотря на сохранную, относительно нормы, количественную характеристику параметров клеточного звена врожденной иммунной защиты, функциональные показатели принципиально снижены, что отражает окончательный срыв компенсаторных возможностей и является патогенетической основой несостоятельности иммунной системы, определяющей летальный исход заболевания (табл. 2).

Таблица 2.

**Параметры клеточных факторов врожденного иммунитета инфицированных ВИЧ в стадии СПИД в сравнении со здоровыми донорами**

	НСТсп у.е.	Кстим.	CD16 %	ЦТА у.е.	ИФН-γ (сыв) пкг/мл	ИФН-γ спонт пкг/мл	ИС ИФН	CD119 %
Здоровые доноры	100,0±4,2	1,8±0,1	12,1±1,2	44,5±5,3	18±21	91±17	24±7	16,0±3,6
Инфицированные в стадии пре-СПИД	146,0±4,7*	1,3±0,1*	11,2±6,0	24,3±9,5*	99,4± 38,0*	132±50	11±6*	17,8±5,5
Инфицированные в стадии СПИД	131,0±43,1	1,0±0,1*	12,7±4,8	11,6±4,4*	147±57*	197±102	3,6±1,3*	16,9±6,2

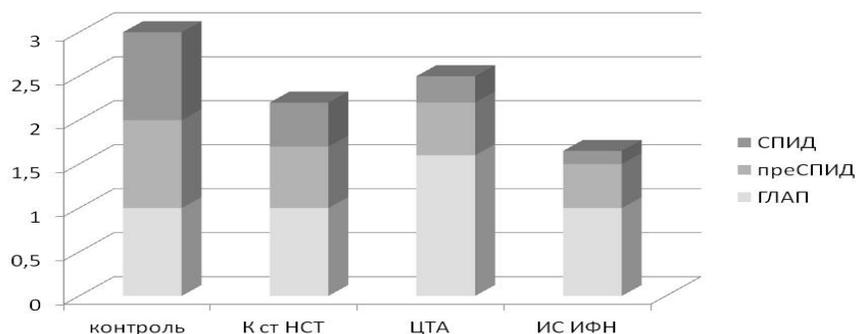
Примечание: \*отмечены статистически достоверные различия показателей по сравнению со здоровыми при  $p < 0,05$



### Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что ВИЧ-инфекция — уникальная природная модель, раскрывающая механизмы и исходы формирования тотального иммунодефицита не только за счет лимфоцитов, формирующих адаптивные иммунные процессы, но и

при участии клеточных факторов врожденного иммунитета. В динамике ВИЧ-инфекции после этапа активации клеточных механизмов врожденной противовирусной защиты формируется функциональная супрессия, вносящая существенный вклад в прогрессию ВИЧ-инфекции (рис.1).



**Рис. 1. Относительная динамика функциональных параметров клеточных факторов врожденного иммунного ответа при ВИЧ-инфекции**

Выявленные этапы прогрессии иммунодефицита как следствие противостояния «ВИЧ — иммунная система» могут определить диагностические и прогностические

критерии развития вторичного иммунодефицита, а также предположить варианты его своевременной коррекции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гудима Г.О., Сидорович И.Г., Карамов Э.В., Хаитов Р.М. Современная стратегия биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа //Иммунология. - 2013. - Т.34.№1. - С.4-9.
2. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кузина Т.Н. Иммунодефициты, обусловленные Т-лимфотропными вирусами. - Ростов-на-Дону, 2008. - 374 с.
3. Дунаев П.Д., Иванкова А.В., Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Исследование роли цитокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. - 2010. - Т.2.№3. - С.55-57.
4. Сотниченко С.А., Скляр Л.Ф., Маркелова Е.П. Некоторые иммунологические аспекты у больных ВИЧ-инфекцией в различных стадиях, сочетанной с туберкулезом. //Иммунология. - 2008. - Т.29.№1. - С.1-6.
5. Maizels R.M., Smith K.A. Regulatory T-cells in infection // Advances in immunology. - 2011. - Т.112. - P.73-136.
6. Conzaes V.D., Sandberg J.K., Landay A.L. Innate immunity and chronic immune activation in HCV/HIV-1 coinfection //Clinical immunology. - 2010. - Т.135.№1. - P.12-25.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 352 с.
8. Клиническая иммунология: Учебник для вузов / А.М. Земсков, В.М.Земсков, А.В. Караулов; Под ред. А.М. Земскова - М., 2005. - 320с.

ПОСТУПИЛА 28.03.2013



Н.А. Кузьменко, А.С. Султанмурадова

## ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС.  
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29.  
E-mail: natalia-kuzmenko@yandex.ru*

Цель: изучение динамики липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, на фоне различных комбинаций сахароснижающей терапии.

Материалы и методы: обследованы 87 больных сахарным диабетом 2 типа, осложнённым жировым гепатозом. Всем пациентам проводилось клиничко-лабораторное обследование, включая показатели липидограммы.

Результаты: в процессе лечения у больных происходило снижение атерогенных фракций холестерина, более выраженное при лечении метформин и комбинации метформина с эксенатидом. Комбинация метформина с препаратами сульфонилмочевины в отношении коррекции показателей липидного обмена была менее эффективной.

Заключение: наиболее эффективное ограничение гипертриглицеридемии как основного фактора риска жировой дистрофии гепатоцитов наблюдалось при применении метформина и комбинации метформина и эксенатида.

*Ключевые слова:* Сахарный диабет 2 типа, липидограмма, жировой гепатоз, метформин, эксенатид.

N.A. Kuzmenko, A.S. Sultanmuradova

## CHARACTERISTICS OF THE LIPID PROFILE AT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMPLICATED WITH STEATOSIS

*Rostov State Medical University,  
Department of endocrinology with a course of children's endocrinology  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: natalia-kuzmenko@yandex.ru*

Purpose: To study dynamics of a lipidic profile at patients with diabetes 2 types, against combination application of exenatide and metformin.

Materials and methods: Research is conducted on 87 patients with diabetes 2 types complicated steatosis. All patients received general clinical research such as lipidogram.

Results: In the course of treatment patients had a decrease in atherogenous fractions of the cholesterol, more expressed at treatment metformin and combinations metformin with the exenatide. The combination metformin with preparations sulfonyleurea concerning correction of indicators of a lipidic exchange was less effective.

Summary: more effective constrain hypertriglyceridemia as a risk factor for steatosis observed with metformin and exenatide.

*Keywords:* Diabetes 2 types, lipidogram, fatty hepatosis, метформин, эксенатид.



## Введение

В настоящее время в мире сахарным диабетом (СД) болеют минимум 246 млн человек, и к 2030 году эта цифра, вероятно, составит более 366 млн человек. Важно отметить, что в десятку стран, в которых наибольшее число людей страдают сахарным диабетом, помимо Индии, Китая, США, Индонезии, Японии, Пакистана, Бразилии, Италии, Бангладеша, в настоящее время входит и Россия. Хорошо известно, что сопутствующие заболевания и летальность, ассоциированные с СД, напрямую связаны с ранними и поздними осложнениями [1].

Установлено, что сочетание СД 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени в 2-2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2]. Кроме того, у больных с сочетанием СД и жирового гепатоза установлена более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, чем у пациентов без стеатогепатоза вне зависимости от тучности и традиционных факторов риска сердечно-сосудистых болезней [3].

Жировой гепатоз патогенетически следует рассматривать как динамичный процесс, который происходит на перекрестке между периферическими и системными метаболическими изменениями печени. Причем, гепатостеатоз и инсулинорезистентность потенцируют действие друг друга.

Учитывая сложные патофизиологические связи между инсулинорезистентностью, нарушениями гликемического контроля, ожирением, дислипидемией и атеросклерозом [4], особое значение для всех имеющих в практике и появляющихся на рынке новых сахароснижающих препаратов приобретает не только их способность обеспечивать контроль гликемии, но и их влияние на осложнения и частоту возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2 типа.

Наиболее перспективной в отношении лечения СД 2 типа представляется комбинация миметика инкретинов эксенгида и метформина, что позволяет воздействовать на все основные патогенетические механизмы развития СД 2 типа — инсулинорезистентность, секреторный дефект бета-клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью [5].

На сегодняшний день эксенгида доказал свою эффективность в компенсации нарушений углеводного обмена при лечении диабета 2 типа [6]. Однако отсутствуют данные о влиянии эксенгида в комбинации с метформином на липидный обмен у пациентов с СД 2 типа и дислипидемией. Несмотря на то, что уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛНП), характерный для определенного пола и возраста у больных диабетом, обычно аналогичен или даже ниже у лиц без диабета, они различаются по характеру липидного профиля. Во-первых, у больных диабетом, в отличие от таковых у лиц при отсутствии диабета, частицы ХЛНП обладают меньшим размером и большей плотностью, поэтому на фоне аналогичных показателей уровня ХЛНП маскируется более высокий уровень ХЛНП небольшого размера. Во-вторых, у пациентов с диабетом, как правило, отмечаются более низкий уровень ХЛВП и более высокая концентрация триглицеридов, что сопряжено с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Такой характер дислипидемии, типичный для сахар-

ного диабета 2 типа, может поддаваться коррекции при назначении фибратов [8].

Высококалорийное питание, малоподвижный образ жизни у больных СД 2 типа вызывает выраженную постпрандиальную гиперлипидемию, а также активацию липолиза и, как следствие, — избыточное образование свободных жирных кислот, что оказывает прямое липотоксическое действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы; стимулирует гликогенолиз в печени. Избыточная концентрация СЖК и постпрандиальная гиперлипидемия являются дополнительными предикторами формирования инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и атеросклероза [9]. Учитывая тот факт, что дислипидемия, которая является одним из основных факторов риска жирового гепатоза, отмечается у большинства пациентов с СД 2 типа, особый интерес представляет возможность улучшения показателей липидного спектра крови при применении противодиабетических препаратов.

Цель работы — изучение динамики липидного профиля у пациентов с СД 2 типа, на фоне применения комбинации эксенгида и метформина.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе эндокринологического отделения ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. В основу работы положены результаты комплексного клинического, инструментально-лабораторного исследования 87 больных СД 2 типа, осложненных жировым гепатозом. Больные в зависимости от характера лечения были разделены на три клинические группы: 1 группа (n=25) — больные, получавшие бигуаниды (метформин); 2 группа (n=32) — больные, получавшие комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами, и 3 группа (n=30), где была использована комбинация инкретиномиметика эксенгида и метформина. У всех пациентов исходно и через 3 месяца терапии определяли параметры липидного обмена.

Возраст больных 1 группы в среднем составил  $65,4 \pm 1,23$  лет, в 3 группе —  $60,0 \pm 1,32$  года. У больных длительность СД 2 типа колебалась от 3 до 12 лет, в среднем составив  $9,2 \pm 1,2$  года.

Диагностика дислипидемии проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (IV пересмотр) (2009). Критериями включения пациентов в исследование явились: СД 2 типа, диагностированный в соответствии с критериями ВОЗ не менее 1 года назад; дислипидемия; возраст не менее 25 лет; показатель гликозилированного гемоглобина не ниже 6,5% и не выше 11%, измеренный в центральной лаборатории; индекс массы тела не ниже  $27 \text{ кг/м}^2$  и не выше  $45 \text{ кг/м}^2$ ; согласие пациентов на ежедневный самоконтроль уровня гликемии. Критериями исключения пациентов из группы обследованных явились: уровень креатинина крови более  $2,0 \text{ мг/кг}$  ( $177 \text{ ммоль/л}$ ); очевидные клинические симптомы либо лабораторные признаки заболевания печени (повышение плазменного уровня ферментов АСТ или АЛТ более чем в 2 раза); гиперчувствительность к сахароснижающим препаратам; переливание крови или массивная кровопотеря в течение последних 3 месяцев до исследования, известная гемо-



глобинопатия; злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков или психическое заболевание.

На первом этапе исследования после формирования клинических групп было проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное исследование (капиллярной крови натощак и постпрандиально, гликированный гемоглобин, показатели липидного спектра крови и др.). На втором этапе исследования больным в течение 3 месяцев проводили лечение. Динамическое наблюдение во время лечения осуществляли каждые 1,5 месяца. Целью динамического наблюдения был контроль за соблюдением больными условий протокола исследования, оценка эффективности и безопасности терапии. На третьем этапе через 3 месяца врачебного наблюдения больные повторно проходили контрольное обследование в том же объеме, что и на первом этапе.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ "Statistica 6.0" (StatSoft, США).

### Результаты и обсуждение

Показатели липидного обмена в группах обследования исходно и после лечения представлены в табл. 1. У обследованных больных после лечения происходило снижение общего холестерина: при лечении метформином – на 1,02 ммоль/л ( $p < 0,05$ ), препаратами сульфонилмочевины и метформином – на 0,28 ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и при комбинации эксенатида и метформина – на 0,83 ммоль/л ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Изменение ХС ЛПВП во всех трех группах было недостоверным ( $p > 0,05$ ), а уровень ХС ЛПНП эффективно снижался. ХС ЛПНП в 1-й группе снижался на 0,6 ммоль/л, во 2-й группе – на 0,47 ммоль/л и в 3-й группе – на 0,78 ммоль/л (рис.1). Таким образом, в процессе лечения у больных происходило снижение атерогенных фракций холестерина, более выраженное при лечении метформином и комбинации метформина с эксенатидом. Комбинация метформина с препаратами сульфонилмочевины в отношении коррекции показателей липидного обмена была менее эффективной.

Таблица 1

Показатели липидного обмена в группах обследования исходно и после лечения (M±m)

Показатель	Период наблюдения	Группа больных			p1-2	p1-3	p2-3
		1 бигуаниды (n=25)	2 препараты СМ + бигуаниды (n=32)	3 эксенатид+ бигуаниды (n=30)			
Общий холестерин, ммоль/л	исходно	6,44±0,41	5,79±0,25	6,21±0,20	>0,05	>0,05	>0,05
	после лечения	5,42±0,33	5,51±0,21	5,38±0,37	>0,05	>0,05	>0,05
	p*	<0,05	<0,05	<0,05			
ХС ЛПВП, ммоль/л	исходно	1,12±0,08	0,89±0,09	1,10±0,03	<0,05	>0,05	>0,05
	после лечения	1,19±0,06	0,92±0,04	1,09±0,04	<0,05	>0,05	>0,05
	p*	>0,05	>0,05	>0,05			
ХС ЛПНП, ммоль/л	исходно	3,72±0,06	3,81±0,08	4,13±0,06	>0,05	<0,05	<0,05
	после лечения	3,12±0,08	3,34±0,09	3,35±0,07	>0,05	<0,05	>0,05
	p*	<0,05	<0,05	<0,05			
ТГ, ммоль/л	исходно	4,18±0,04	3,44±0,07	3,51±0,19	<0,01	<0,01	>0,05
	после лечения	3,01±0,06	3,08±0,05	2,02±0,09	>0,05	<0,01	<0,01
	p*	<0,001	<0,05	<0,001			
Коэффициент атерогенности	исходно	4,20±0,05	4,21±0,09	3,92±0,31	>0,05	>0,05	>0,05
	после лечения	2,62±0,07	3,57±0,06	3,05±0,07	<0,05	<0,05	<0,05
	p*	<0,001	<0,05	<0,05			

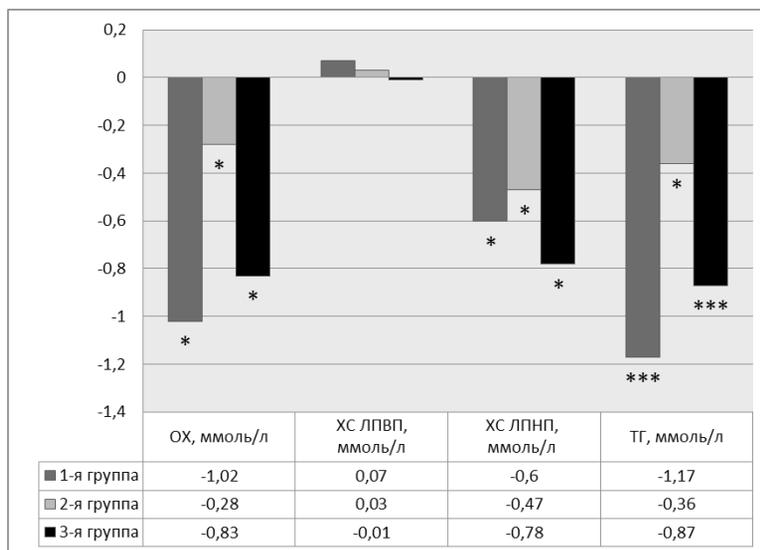
Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены триглицеридами, субстратами для синтеза которых являются жирные кислоты и глицерофосфат. Накопление жировых капель в печени может быть следствием избыточного поступления свободных жирных кислот в печень или усиленного их синтеза самой пече-

ню из ацетилкоэнзима А, особенно при избытке последнего [10]. Источниками глицерофосфата в гепатоците являются глицерин, образующийся при гидролизе липидов; глюкоза, которая в ходе гликолиза превращается в фосфатидную кислоту, запускающую реакции синтеза триглицеридов [11]. Таким образом, продукция тригли-



церидов в гепатоците находится в прямой зависимости от содержания в нем жирных кислот, ацетилкоэнзима А и глюкозы. Если образование триглицеридов превалирует над синтезом липопротеидов и секрецией последних из

гепатоцита в виде ЛПОНП, происходит накопление жира в гепатоците. Данное обстоятельство послужило основанием для пристального внимания к динамике триглицеридов у больных трех групп в процессе лечения (рис.1).



**Рис.1. Абсолютное изменение показателей липидного обмена у больных СД 2 типа и жировым гепатозом после лечения по отношению к исходному уровню**

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными

\*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными

У больных СД 2 типа и жировым гепатозом триглицериды в большей мере снижались при лечении метформином (на 1,17 ммоль/л), затем при использовании комбинации эксенатида и метформина (на 0,87 ммоль/л).

## Выводы

Наиболее эффективное ограничение гипертриглицеридемии как основного фактора риска жировой дистрофии гепатоцитов наблюдалось при применении метформина и комбинации метформина и эксенатида.

## ЛИТЕРАТУРА

- Шестакова М.В., Викулова О.К. Современные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа при помощи аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) // Сахарный диабет. - 2007. - №1. - С.9-15.
- Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N., David E., Rizzetto M., Marchesini G. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // Am. J. Gastroenterol. - 2005. - 100. - P. 1082-90.
- Lin Y.C., Lo H.M., Chen J.D. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease // World J. Gastroenterol. - 2005. - 11. - P. 4838-4842.
- Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Инкретиниметики в терапии сахарного диабета 2-го типа // Леч. врач. - 2009. - №3. - С.14-21.
- Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. // РМЖ. -2008. -Т.16. -№11. - С.1156-1567.
- Garcia-Caballero M., Tinahones F.J., Cohen R.V. Diabetes surgery - 2010 - 374 с.
- Nichols G.A., et al. Am. J. Med. 2008; 121: 519-524.
- Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б., Е.Н. Синицина Е.Н. и соавт. Тактика лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты? // Фарматека - 2009. - № 6. - С.93-98
- Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию. // Ожирение и метаболизм. - 2006. - №1(6). - С.2-4.
- Гинзбург М.М., Крюков Н.Н.. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика - М. - 2002 - 128 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. // Ожирение и метаболизм. - 2004. - Т.3, №6. - С.84- 89.

ПОСТУПИЛА 25.04.2013



**З.И. Микашинович<sup>1</sup>, Г.Ю. Нагорная<sup>2</sup>, Т.Д. Коваленко<sup>2</sup>**

## **РОЛЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ**

*Ростовский государственный медицинский университет,*

*<sup>1</sup>кафедра общей и клинической биохимии №1,*

*<sup>2</sup>клинико-диагностическая лаборатория*

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

Цель: выяснение особенностей антиоксидантного ферментативного статуса эритроцитов при артериальной гипертензии (АГ) в подростковом возрасте.

Материалы и методы: исследовали венозную кровь, взятую натощак из локтевой вены и стабилизированную гепарином. Всего обследовано 20 подростков в возрасте от 13 до 16 лет. Для оценки антиоксидантной системы организма определяли активность основных ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО) и содержание восстановленного глутатиона (GSH).

Результаты: у подростков с АГ выявлен дисбаланс работы ферментов первой линии АОЗ (повышение активности СОД на фоне ингибирования каталазы) на фоне более интенсивной работы второй линии АОЗ (существенная активация ГПО).

Заключение: проведенный клинико-биохимический анализ показал, что у подростков с АГ формируются неспецифические адаптационные изменения, которые предполагается включить в лабораторные алгоритмы диагностики заболевания.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, подростки, антиоксидантная защита.

**Z.I. Mikashinowich<sup>1</sup>, G.J. Nagornaya<sup>2</sup>, T.D. Kovalenko<sup>2</sup>**

## **THE ROLE OF ANTIOXYDANT ENZYMES IN PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION AT TEENAGERS**

*Rostov State Medical University,*

*<sup>1</sup>Department of common and clinical biochemistry №1,*

*<sup>2</sup>Clinico-diagnostic laboratory*

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

Purpose: to study antioxidant enzymatic state of erythrocytes at arterial hypertension (AH) at teenagers.

Materials and methods: venous blood taken from cubital vein and stabilized by heparin was used for investigation. 20 teenagers from 13 to 16 years was examined. Main antioxidant enzymes: superoxidedismutase (SOD), catalase, glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GPO) and level of reductive form of glutathione (GSH) were investigated in the purpose to estimate the state of antioxidant system.

Results: teenagers with AH has had dysbalance in the first line of antioxidant system (increasing SOD activity and inhibition of catalase) in combination with more intensive work of second line of antioxidant enzymes (significant activation of GPO).

Summary: clinico-biochemical analysis has shown that nonspecific adaptational changes have formed at teenagers that can be included into laboratory algorithms of diagnostic of AH.

*Keywords:* arterial hypertension, teenagers, antioxidant protection.



### Введение

**М**ногочисленные работы последнего времени указывают на значительное увеличение числа пациентов, в том числе и молодого возраста, которые имеют повышенное артериальное давление; это явление можно наблюдать во всех индустриально развитых странах мира [1, 2]. Артериальная гипертензия становится проблемой и юношеского возраста [3].

В настоящее время теории окислительного стресса отводится центральная роль в патогенезе многих заболеваний. Ведущую роль в его развитии отводят активным формам кислорода (АФК), обладающим высокой реакционной способностью, повреждающих клеточные и внеклеточные структуры. В частности, АФК модифицируют липопротеины, что является одним из пусковых моментов в патогенезе атеросклероза; нарушают координированную работу ионных насосов; способствуют повышению жёсткости мембраны за счет образования различного рода сшивок. Противостоит повреждающему действию АФК и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) работа ферментативной и неферментативной антиоксидантной защиты организма (АОЗ). Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению АГ, многие аспекты патогенеза, в частности АГ в подростковом возрасте, остаются недостаточно выясненными. Так, актуальным остается вопрос о значении ферментативного звена АОЗ в формировании и предупреждении АГ в подростковом возрасте.

Цель исследования - выяснение особенностей антиоксидантного ферментативного статуса эритроцитов при АГ в подростковом возрасте.

### Материалы и методы

Материалом для исследования выбрана венозная кровь, взятая натощак из локтевой вены и стабилизированная гепарином. Всего обследовано 20 подростков в возрасте от 13 до 16 лет (основная группа). Контрольная группа представлена 20 практически здоровыми подростками соответствующего возраста. В основной группе диагноз был подтверждён данными анамнеза, ЭКГ, объективным статусом. Для оценки антиоксидантной системы организма определяли активность основных ферментов АОЗ – супероксиддисмутазы (СОД) [4], каталазы [5], глутатионпероксидазы (ГПО) [6], глутатионредуктазы (ГР) [7] и содержание восстановленного глутатиона (GSH) [8]. Активность ферментов в гемолизате пересчитывали в мкмоль/г гемоглобина. О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по величине *t*-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали различия, соответствующие оценке ошибки вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования нами установ-

лено, что у подростков с АГ имеются выраженные отличия в изменении активности ферментов первой и второй линии АОЗ. Так, у подростков с АГ активность СОД достоверно увеличилась на 35,3% ( $p < 0,05$ ) относительно контрольной группы, в то время как активность каталазы снизилась на 20,6% ( $p < 0,05$ ) (табл.1). Рост активности СОД косвенно указывает на повышенное образование супероксиданионрадикала. В свою очередь СОД обуславливает переход супероксиданионрадикала через реакцию дисмутации в перекись водорода. Свидетельством накопления перекиси водорода является снижение активности каталазы.  $H_2O_2$  вызывает повреждение в молекуле ДНК, обладает цитотоксическим действием, инактивирует ряд ферментов гликолиза, нарушает физические свойства цитоплазматических мембран [9]. С другой стороны, увеличение количества  $H_2O_2$  при АГ способствует развитию компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих формирование эндотелий-независимой вазодилатации и направлено на улучшение процессов циркуляции, т.к. перекись водорода является фактором гиперполяризации эндотелиоцитов.

Нами обнаружен значительный рост активности фермента второй линии АОЗ глутатионпероксидазы на 225,2% ( $p < 0,01$ ) у подростков с АГ относительно контрольной группы, что свидетельствует о накоплении органических пероксидов. При этом концентрация восстановленного глутатиона увеличилась на 83,8% ( $p < 0,05$ ) (Табл. 1). Известно, что восстановленный глутатион необходим для нормальной работы ГПО, т.к. является коферментом данного фермента. Интересным представляется тот факт, что активность фермента глутатионредуктазы, участвующего в превращении окисленной формы глутатиона в восстановленную, снижается на 33,6% ( $p < 0,05$ ) у детей с АГ относительно контрольной группы на фоне роста концентрации восстановленного глутатиона. Вероятно, в условиях окислительного стресса ингибируется один из ферментов гексозо-монофосфатного шунта глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, поставляющий восстановленные коферменты НАДФН<sub>2</sub> для регенерации глутатиона под действием глутатионредуктазы, или, возможно, происходит непосредственное ингибирование ГР активными кислородными метаболитами. Можно предположить, что повышение концентрации восстановленного глутатиона связано с интенсификацией его синтеза.

Рассчитав показатель защитной эффективности антиоксидантных ферментов СОД/ГПО, мы обнаружили, что у подростков с АГ он оказался на 58,4% ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в контрольной группе, что свидетельствует о значительном вкладе в антиоксидантную защиту, прежде всего, второй линии ферментов АОЗ. Следовательно, изменение активности глутатионзависимых ферментов эритроцитов у подростков с АГ может отражать выраженность реакций компенсаторной направленности и служить биохимическим маркером эффективности функционирования АОЗ организма при эссенциальной гипертензии.

Показатели кислородзависимых процессов в эритроцитах и сыворотке крови детей в норме и при АГ ( $X \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=20)
СОД, усл. ед. на 1 г Нб	578,0 ± 4,68	782,16 ± 85,03 p<0,05
Каталаза, мкат/гНб	2,43 ± 0,05	1,93 ± 0,52 p<0,05
Глутатион восстановленный, мкм/г Нб	5,82 ± 0,05	10,7 ± 3,79 p<0,05
ГПО, усл. ед. на 1г Нб	2,02 ± 0,06	6,57 ± 0,90 p<0,01
Глутатион редуктаза, мкм/гНб	1,28 ± 0,07	0,85 ± 0,2 p<0,05

## Заключение

Проведенный клинико-биохимический анализ показал, что у подростков с АГ формируются неспецифические адаптационные изменения, заключающиеся в дисбалансе работы ферментов первой линии АОЗ (повышение активности СОД на фоне ингибирования каталазы) в сторону более интенсивной работы по обезвреживанию АФК со стороны ферментов второй линии АОЗ, что документировано существенной активацией ГПО (рост активности на 225,2% относительно контрольной группы).

Возможно, гиперпродукция супероксиданионради-

кала, перекиси водорода и других АФК способствует модификации ионных насосов, в частности, кальциевых, что может лежать в основе формирования гипертонии. Известно, что избыток перекиси водорода способствует росту сосудистых гладкомышечных клеток, что также может рассматриваться как одна из причин развития гипертонии, вследствие повышения ригидности сосудистой стенки и снижения ее эластичности. Полученные результаты планируется использовать для разработки лабораторных алгоритмов ранней диагностики заболевания и определения тактики лечения с учетом онтогенетических закономерностей формирования заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. Основы патогенетической классификации форм артериальной гипертонии // Российский кардиологический журнал. – 2009. – С. 79-95.
2. Образцова Г.И. Факторы, влияющие на развитие артериальной гипертонии у детей и подростков: дисс. д. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 104
3. Perkovic V., Huxley R., Wu Y. et al. // Hypertension. – 2007. – V.50. – P.991-997.
4. Саркисян О.Г. Особенности изменений метаболических процессов при атрофических кольпитах и их коррекция: дисс. ...канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2000. – С. 15.
5. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. // Лаб. дело. – 1988. - № 1. – С. 16-19.
6. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. – 1986. - № 12. – С. 724-727.
7. Юсупова Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов // Лаб. дело. – 1989. - № 4. – С. 19-21.
8. Ellman G.L. Tissue sulphhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – V.82. – P. 70-77.
9. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты – М.: МАИК «Наука/ Интерпериодика». – 2001. – 343 с.

ПОСТУПИЛА 16.04.2013



Е.С. Никитина<sup>1</sup>, А.Н. Рымашевский<sup>1</sup>, Ю.Л. Набока<sup>2</sup>

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПРИ МИОМЕ МАТКИ

*Ростовский государственный медицинский университет,*

*<sup>1</sup>кафедра акушерства и гинекологии № 1,*

*<sup>2</sup>кафедра микробиологии и вирусологии № 1*

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

Цель: изучить состояния микрофлоры влагалища у женщин позднего репродуктивного возраста с миомой матки.

Материалы и методы: обследовано 40 женщин в возрасте от 35 до 44 лет с диагностированной миомой матки. Всем пациенткам проведено микроскопическое и бактериологическое исследование микрофлоры влагалища.

Результаты: у пациенток с миомой матки во влагалище выявлено снижение количества лактобацилл, бифидобактерий и повышение частоты обнаружения и количества неклостридиальных анаэробных бактерий.

Заключение: миома матки сопровождается дисбиотическими изменениями микрофлоры влагалища.

*Ключевые слова:* миома матки, микробиоценоз влагалища.

E.S. Nikitina<sup>1</sup>, A.N. Rymashevskiy<sup>1</sup>, J.L. Naboka<sup>2</sup>

## FEATURES MICROBIOCENOSIS SHEATH IN WOMEN REPRODUCTIVE AGE WITH HYSTEROMYOMA

*Rostov State Medical University.*

*<sup>1</sup>Chair of obstetrics and gynaecology №1,*

*<sup>2</sup>Microbiology and Virology Department*

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

Purpose: To examine the state of the vaginal flora in women of late reproductive age with hystero myoma.

Materials and Methods: The study included 40 women aged 35 to 44 years diagnosed with hystero myoma. All patients performed a microscopic and bacteriological examination of the vaginal flora.

Results: In patients with hystero myoma into the sheath showed a reduction in the number of lactobacilli, bifidobacteria and increase the detection rate and the number of nonclostridial anaerobic bacteria.

Summary: hystero myoma accompanied by changes in vaginal microflora.

*Keywords:* hystero myoma, microbiocenosis sheath.



## Введение

«Микробиоценоз» в пределах конкретной экологической ниши организма человека рассматривается как динамическая экосистема, сложившаяся в ходе эволюции микрофлоры [1]. Микробиоценоз влагалища сформирован находящейся в нем микрофлорой и вагинальной средой [2]. Влагалище с его уникальной микробиотой является сбалансированной системой, в которой кислая среда влагалищного содержимого контролирует присутствие микробных штаммов, а микрофлора обеспечивает кислотность вагинального секрета. Нормальная микрофлора влагалища обладает способностью обеспечивать колонизационную резистентность генитального тракта. Колонизационная резистентность – это совокупность механизмов, обеспечивающих постоянство количественного и видового состава нормальной микрофлоры. Данное свойство предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микробиоценоза, а также распространение их за пределы своих экологических ниш [3]. Гармоничное состояние вагинальной экосистемы, с преобладанием нормальной микрофлоры трактуется как вагинальный нормоценоз [4].

В настоящее время регламентированных стандартов качественного и количественного состава нормальной микрофлоры влагалища не существует. К сожалению, отсутствуют четкие критерии разделения микрофлоры на резидентную и факультативную. Единой представляется позиция о доминировании в данном биотопе лактобацилл. Однако влагалищная микроэкология строго индивидуальна и даже в состоянии нормы подвержена изменениям в зависимости от этнической принадлежности и географического расположения, возраста, физиологического состояния, фазы менструального цикла, применения антибиотиков [5, 6].

По данным Кудрявцевой Л. В., Ильиной Е. Н. и соавт. [5], микрофлора влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста представлена широким спектром микроорганизмов (микроаэрофильных, факультативных и облигатно-анаэробных).

Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью гениталий, занимая в структуре гинекологической заболеваемости второе место после воспалительных процессов матки и придатков [7].

Цель исследования – изучение состояния микробиоценоза влагалища у женщин с миомой матки.

## Материалы и методы

На базе гинекологического отделения клиники РостГМУ проведено обследование 40 пациенток с диагностированной миомой матки.

Критериями включения в исследование явились: поздний репродуктивный возраст – от 35 до 44 лет (средний возраст 39,15 лет  $\pm$  2,5);

локализация миоматозных узлов: интерстициальная, субсерозная, интерстициально-субсерозная;

размер миоматозного узла: 5 см и более;

отсутствие данных о перенесенных заболеваниях, передаваемых половым путем;

отсутствие антибактериальной терапии в течение 1 месяца до исследования;

отсутствие гормональной терапии в течение 6 месяцев до исследования.

Всем пациенткам выполнено микроскопическое и бактериологическое исследование микрофлоры влагалища. Бактериологическое исследование проводили согласно методике В. В. Меньшикова [8] с использованием расширенного набора питательных сред для аэробных и анаэробных бактерий. Для выделения неклостридиальных анаэробных бактерий использовали жидкие (бульон Шадлера), полужидкие (среда Блаурокка) и плотные питательные среды (Bacteroides Bile Esculinum Agar, Shaedler Agar и кровяной агар, приготовленный на основе Muller Hinton Agar с добавлением бараньих эритроцитов). Для культивирования факультативно-анаэробных бактерий использовали следующие среды: Эндо, Hi Crom Candida Differential Agar, Hi Crom Klebsiella Selective Agar Base, Hi Crom Enterococci Agar, Hi Crom Aureus Agar Base, кровяной агар, приготовленный на основе Muller Hinton Agar с добавлением бараньих эритроцитов. Идентификацию выделенных бактерий проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с помощью тест систем «Lachema» (Чехия). Расчет данных производили при помощи специализированного комплекса «Статистика +».

## Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании содержимого влагалища только у 25% пациенток с миомой матки выявлена лейкоцитарная реакция (более 15 лейкоцитов в поле зрения). Трихомонады, хламидии и гонококки во всех случаях не обнаружены.

При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища у пациенток с миомой были выявлены дисбиотические сдвиги, характеризующиеся снижением ( $p < 0,05$ ) как частоты обнаружения (15%), так и количества основного симбиота влагалища – лактобацилл ( $\lg 2,7 \pm 0,8$  КОЕ/мл), по сравнению с формально нормативными показателями – 71 – 100%,  $10^{7-9}$  КОЕ/мл [5] (Табл. 1).

Частота обнаружения бифидобактерий несколько превышала формально допустимые значения – 15% (при норме до 12% [5]), однако их количество было снижено –  $\lg 2,3 \pm 0,7$  КОЕ/мл (в норме  $10^{3-7}$  КОЕ/мл) (Табл. 1).

Несмотря на то, что частота обнаружения *E. coli* (20%) соответствовала нормативным показателям (5 – 30%), отмечали увеличение ее количества –  $\lg 4,2 \pm 1,7$  КОЕ/мл (при норме  $10^{3-4}$  КОЕ/мл) (Табл. 1).

Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения и количественные характеристики следующих видов неклостридиальных анаэробных (НА) бактерий: *Eubacterium sp.* – 95%,  $\lg 6,0 \pm 0,8$  КОЕ/мл, *Peptococcus sp.* – 15%,  $\lg 5,3 \pm 2,0$  КОЕ/мл, *Propionibacterium sp.* – 30%,  $\lg 5,0 \pm 1,4$  КОЕ/мл. Однако частота обнаружения *Bacteroides sp.* (5%) была ниже формально-допустимых показателей, но с высоким уровнем обнаружения ( $\lg 6,0 \pm 3,5$  КОЕ/мл) (Табл. 1).

Несмотря на то, что частота обнаружения коагулоотрицательных стафилококков (КОС) (65%), стрептококков (50%) и коринебактерий (45%) была выше нормы (62%, 30 – 40% и 30-40% соответственно), их количество было несколько снижено по сравнению с нормативными показателями –  $\lg 2,8 \pm 0,8$  КОЕ/мл (при норме  $10^{3-4}$  КОЕ/мл),  $\lg 3,5 \pm 1,1$  КОЕ/мл (в норме  $10^{4-5}$  КОЕ/мл),  $\lg 3,5 \pm 1,1$  КОЕ/мл (в норме  $10^{4-5}$  КОЕ/мл) (Табл. 1).



Микроскопические грибы (*C. albicans*, *C. tropicalis*) выявлены у 5% пациенток (в норме 15 – 20%) с миомой

матки в количестве  $lg 7,0 \pm 3,2$  КОЕ/мл (при норме до  $10^4$  КОЕ/мл) (Табл. 1).

Таблица 1

### Микробный спектр влагалища женщин, страдающих миомой матки

Виды микроорганизмов	Результаты, полученные при обследовании женщин, страдающих миомой матки		Нормативные показатели (Кудрявцева Л. В., Ильина Е. Н., 2001 г.)	
	Частота выделения (%)	Количество (lg КОЕ/мл)	Частота выделения (%)	Количество (КОЕ/мл)
<i>Lactobacillus</i> spp.	15	2,7±0,8	71-100	$10^7-10^9$
<i>Bifidobacterium</i> spp.	15	2,3±0,7	12	$10^3-10^7$
<i>Propionibacterium</i> spp.	30	5,0±1,4	25	до $10^4$
<i>Eubacterium</i> sp.	95	6,0±0,8	-	-
<i>Peptococcus</i> sp.	15	5,3±2,0	-	-
<i>Bacteroides</i> spp.	5	6,0±3,5	9-13	$10^3-10^4$
<i>Corynebacterium</i> spp.	45	3,5±1,1	30-40	$10^4 - 10^5$
<i>Staphylococcus</i> spp.	65	2,8±0,8	62	$10^3 - 10^4$
<i>Streptococcus</i> spp.	50	3,5±1,1	30-40	$10^4 - 10^5$
Enterobacteriaceae	20	4,2±1,7	5-30	$10^3-10^4$
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> :	5	7,0±3,2	15-20	$10^4$

### Заключение

Таким образом, у пациенток с миомой матки в 75% случаев не выявлено лейкоцитарной реакции, что свидетельствует об отсутствии воспалительного процесса. У женщин с данной патологией наблюдаются дисбиотические сдвиги, характеризующиеся снижением количества

лактобактерий, бифидобактерий, а также повышением частоты обнаружения и количества некоторых видов неклостридиальных анаэробных бактерий (пропионибактерий, пептококков, эубактерий). Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости проведения корректирующей терапии пробиотическими препаратами в послеоперационном периоде.

### ЛИТЕРАТУРА

- Орлова В. С., Набережнев Ю. И. Микробиоценоз влагалища современных практически здоровых женщин молодого репродуктивного возраста. Вестник ВолГМУ. 2010; 2(34): 83–87.
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Ст-Петербург: Нева-Люкс 2001; 364с.
- Подзолкова Н. М., Никитина Т. И. Сравнительная оценка различных схем лечения больных с бактериальным вагинозом и непещифическим вульвовагинитом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 5: 72–78.
- Орлова В. С., Набережнев Ю. И. Нормоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста, механизмы его регуляции и дисбиотические варианты. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; 4: 36–39.
- Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н. и соавт. Бактериальный вагиноз: Пособие для врачей. — М., 2001. — 27 с.
- Липова Е. В., Радзинский В. Е. StatusPraesens. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссии. #2 [8] 07/2012.
- Рымашевский А. Н., Набока Ю. Л., Никитина Е. С. и соавт. Микробный спектр влагалища и миоматозного узла у больных миомой матки. Вестник Российского университета дружбы народов, серия медицина: акушерство и гинекология. 2012; 5: 187 – 193.
- Методики клинических лабораторных исследований/ Под ред. В.В. Миншикова. – М.: Лабора, 2009. – 880 с.

ПОСТУПИЛА 10.04.2013



**В.Г. Овсянников, С.В. Шлык, В.В. Алексеев, А.Е. Бойченко,  
М.В. Бликян, Н.С. Алексеева, М.В. Абрамова**

## **ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ЛИЗОЦИМА ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра патологической физиологии.*

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

Цель. Изучить влияние острой соматической боли на активность лизоцима в крови у животных.

Материалы и методы. Исследования выполнены на половозрелых нелинейных белых крысах – самцах. Острую соматическую боль 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. Наблюдали повышение уровня лизоцима через 2 минуты после аллогенного воздействия, которое сохранялось еще в течение 30 минут, через 60 минут содержание лизоцима снижается до исходных значений, с последующим статистически достоверным падением его уровня.

Вывод. При острой соматической боли происходит вовлечение лизоцима в аллогенный процесс. Реакция лизоцима на ОСБ носит скоротечный и двухфазный характер: быстрое увеличение содержания в периферической крови с последующим падением ниже фоновых цифр.

*Ключевые слова:* лизоцим, боль, врожденный иммунитет.

**V.G. Ovsyannikov, S.V. Shlyk, V.V. Alekseev, A.E. Boychenko,  
M.V. Blikyan, N.S. Alekseeva, M.V. Abramova**

## **CHANGE OF LYSOZYME'S LEVEL IN ACUTE SOMATIC PAIN IN ADULT RATS**

*Rostov State Medical University,  
Department of pathological physiology*

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

Purpose. To study the effects of acute somatic pain on the activity of lysozyme in the blood of animals.

Materials and methods. Experiments were conducted on white adult non-linear male rats. Acute somatic pain 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. Quantity of lysozyme increased in 2 minutes and in 30 minutes after acute somatic pain. Level of lysozyme decreased to the baseline values in 60 minutes after painful stimulation. Statistically significant decline of its level was observed.

Summary. Lysozyme gets involved in the allogenic process when acute pain is experienced. The reaction of lysozyme to the acute somatic pain is transient and biphasic: a rapid increase in the peripheral blood with subsequent decline below the initial values.

*Keywords:* lysozyme, pain, innate immunity.



## Введение

**Н**акоплен весьма убедительный материал, свидетельствующий о реакции факторов врожденного иммунитета на болевой сигнал. Если этот сигнал краткосрочен и выражен, происходит активация ряда механизмов обеспечивающих резистентность организма [1].

Судя по всему, боль выполняет тревожную функцию, благодаря чему формируется готовность факторов врожденного иммунитета к разворачиванию полномасштабной ответной реакции. В лаборатории по изучению механизмов боли проф. Овсянникова В.Г. этот феномен получил определение синдрома мобилизационной готовности [2].

Было показано, что аллогенный стимул повышает фагоцитарную активность, микробицидность нейтрофилов, активизирует миелопероксидазную активность [3].

Установлено, что при неспецифических воздействиях на организм, например при физической нагрузке, повышается миелопероксидазная активность и одновременно возрастает уровень лизоцима – одного из ключевых факторов врожденного иммунитета [4], т.е. лизоцим реагирует не только на антигенное воздействие, но и на иные факторы не связанные с микробной стимуляцией. Внимание исследователей в разное время было сосредоточено на изучении изменения содержания лизоцима в процессе адаптации организма к климато-географическим условиям [5]. Достаточное число работ убедительно доказывают коррелятивную связь между физической нагрузкой и содержанием лизоцима в биологических средах [6, 7, 8].

Даже умственно-эмоциональная работа явилась предметом изучения ее влияния на факторы иммунитета [9].

На этом фоне будет вполне логичным предположить возможность влияния боли на уровень лизоцима в сыворотке крови. В доступной литературе сведений о влиянии боли на уровень лизоцима нами не найдено, что и определило цель настоящего исследования: изучить влияние острой соматической боли на содержание и активность лизоцима в крови у взрослых экспериментальных животных (крыс).

## 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).

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 [10].

После болевого воздействия животные декапитировали-

лись 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 [11].

В этом случае об активности лизоцима судят по изменению степени светопропускания опытной микробной взвеси микрококка по сравнению с исходной.

Суточную агаровую культуру *M. lysodeicticus* смыывают, фильтруют и стандартизируют на ФЭК-56 при использовании зеленого<sup>45</sup> светофильтра (540 мкм) в кювете с рабочей длиной 3 мм. В пробирку помещают 1,47 мл взвеси микрококка и 0,03 мл цельной сыворотки (в итоге получают разведение сыворотки 1:50). Смесь встряхивают и выдерживают при 37° в течение часа. После этого ее снова встряхивают и нефелометрируют, отмечая показания по шкале светопропускания правого барабана.

Все манипуляции с экспериментальными животными проводили в соответствии с Приказом МЗ РФ №267 «Об утверждении правил лабораторной практики» от 19 июня 2003г.

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 и обсуждение

В исходном состоянии содержание лизоцима в периферической крови составляет  $0,26 \pm 0,013$  ед. Через 2 минуты после аллогенного воздействия отмечается увеличение определяемого субстрата до  $0,45 \pm 0,014$  ед. ( $p < 0,001$ ). Это увеличение сохраняется в течение получаса. Через 30 минут уровень лизоцима составляет  $0,39 \pm 0,008$  ед. ( $p < 0,001$ ). Через час после начала эксперимента содержание лизоцима снижается до исходных значений  $0,201 \pm 0,019$  ед. Более тщательный анализ свидетельствует о том, что описанные значения свидетельствуют лишь о некотором снижении содержания лизоцима т.к.  $p < 0,02$ .

По сути это переломный момент, когда содержание лизоцима начинает уменьшаться. Через 2 часа его уровень достигает  $0,135 \pm 0,023$  ед. ( $p < 0,001$ ), а через 3 часа –  $0,129 \pm 0,010$  ед. ( $p < 0,001$ ). Таким образом, обнаружена двухфазная реакция лизоцима на острую соматическую боль. А именно, ранний всплеск его содержания, который через один час после болевого воздействия сменяется приближением значений к исходным, с последующим статистически достоверным снижением содержания.

По данным литературы уже через 2 минуты после болевого воздействия количество лейкоцитов в периферической крови возрастает, повышается и их способность к фагоцитозу [10], а также повышается и микробицидность нейтрофилов [2].

Сопоставляя эти данные можно заключить, что боль является инициатором стимуляции нейтрофилов, а стимулированные нейтрофилы стремительно секретируют лизосомальные ферменты, в т. ч. лизоцим, содержание которых в периферической крови достигает максимума



в течение нескольких минут. Далее нейтрофилы после сброса ферментов в течение нескольких часов становятся нечувствительными к стимулам, побуждающим дегрануляцию [12].

Приведенные факты и их сопоставление с данными литературы свидетельствуют о том, что болевой стимул в конечном итоге обеспечивает повышение бактерицидных свойств крови, т.е. стимулирует механизмы врожденного иммунитета.

Усиление секреции лизоцима является одной из самых ранних реакций организма на стрессовое воздействие [13, 14, 15]. Требуется объяснения последующее снижение уровня лизоцима, и что оно может означать.

Наиболее приемлемое объяснение этого факта состоит в том, что, во-первых лизоцим очень быстро в плазме крови подвергается катаболизму [16], а во-вторых, лейкоциты после их стимуляции прекращают нарабатывать субстрат [12].

Возможное снижение уровня лизоцима связано с его адсорбцией на эндотелии сосудов, где он готовит сосуди-

стую стенку к эмиграции лейкоцитов в зону возможного повреждения. [17, 18].

Принимая такие теоретические выкладки, безусловно базирующиеся на фактах, можно сказать, что острая боль активирует факторы врожденного иммунитета, одним из которых является лизоцим. Эта активация обеспечивает бактерицидность крови и условия для развития воспаления.

#### Выводы

- При острой соматической боли происходит вовлечение лизоцима в аллогенный процесс.
- Реакция лизоцима на острую соматическую боль носит скоротечный и носит двухфазный характер: быстрое увеличение содержания в периферической крови с последующим падением ниже фоновых цифр в течение 3х часов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В. и др. Цитокиновая активность при заболеваниях сопровождающихся острой болью // Владикавказский медико-биологический вестник. – Т. 8. – Вып. 20-21. – 2011. – С. 35-41.
2. Овсянников В.Г., Алексеева Н.С., Алексеев В.В. Особенности реакции системы белой крови на острую висцеральную боль // Боль. – 2009. – №4 (25). – С.15-18.
3. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеева Н.С., Алексеев В.В. Особенности кислородзависимого механизма микробицидности лейкоцитов в динамике острой висцеральной боли // Российский журнал боли. – 2011. – №2. – С.16-17.
4. Цыпленков П.В., Морозов В.И., Кокряков В.Н., Рогозкин В.А. Иммунорадиометрический анализ миелопероксидазы крыс // Укр. биохим. журн. – 1988. – Т. 60. – №6. – С.72-75.
5. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. – Томск, 1974. – 206 с.
6. Прияткин С.А., Морозов В.И., Рогозкин В.А. Влияние физической нагрузки на факторы неспецифической резистентности и содержания стероидных гормонов в крови человека // Физиология человека. – 1988. – Т.14. – №4. – С. 606-612.
7. Сауткин М.Ф., Иванова Т.Н., Павлова И.П. Неспецифическая резистентность и заболеваемость юных гимнасток // Теория и практика физ. культуры. – 1990. – № 6. – С. 22-23.
8. Peeters T.L., Depraeter Y.R., Vantrappen G.R. Radioimmunoassay for urinary lysozyme in human serum from leukemia patients // Clin. Chem. – 1978. – V. 24. – No.12. – P. 2155-2157.
9. Корнева И.А., Иванова Е.М. Выбор оптимальных значений основных параметров метода радиоиммуноопределения // Медицинский и допинговый контроль спортсменов. – Л.: ЛНИИФК, 1981. – С. 42-48.
10. Овсянников В.Г. Очерки патофизиологии боли. – Ростов н/Д.: Цветная печать, 2003. – 159 с.
11. Дорофейчук В.Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом // Лабораторное дело. – 1968. – №1. – С.28.
12. Jessup W., Leoni P., Dean R.T. Constitutive and triggered lysozyme secretion // Developments in Cell Biology. I. Secretory Processes. – Ed. R.T. Dean, P. Stahl. – Butterworths, 1985. – P. 38-57.
13. Крыжановский Г.Н. Стресс и иммунитет // Вестник АМН СССР. – 1985. – №8. – С.3-12.
14. Маянский А.И., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, 1963. – С. 256.
15. Прияткин С.А. Влияние физической нагрузки на факторы неспецифической резистентности организма // Общие и частные вопросы онкоморфологии. – Л.: Медицина, 1985. – С. 89-93.
16. Hansen N.E., Karle H., Andersen V., Olgaard K. Lysozyme turnover in man // J. Clin. Invest. 1972. – No.5. – P. 1146 – 1155.
17. Морозов В.И., Цыпленков П.В., Рогозкин В.А. Выявление миелопероксидазы нейтрофилов в скелетных мышцах крыс после мышечной деятельности // Бюлл. экспер. биол. медицина. – 1989. – Т.110. – №11. – С. 489-491.
18. 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 11.06.2013



Г.М. Перцева, А.А. Борщева

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА. РЕАЛЬНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра акушерства и гинекологии № 1  
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.  
E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru*

Цель: анализ выявленных врожденных пороков развития плода, а также определение возможностей их пренатальной диагностики.

Материалы и методы: в работе проведен медико-социальный аудит, анализ анамнестических данных, изучены течение беременности, родов и исходы для плода у 204 женщин, родивших детей с пороками развития. Дана динамика роста пороков развития за 2010-2012 годы по материалам родильного дома городской больницы №1 г. Ростова-на-Дону.

Результаты: в работе приводится структура выявленных пороков. Отмечено, что из 204 женщин, только у 9 (4,41%) во время беременности были выявлены аномалии развития плода, у остальных 195 (95,59%) пациенток пороки не были диагностированы. Были диагностированы такие пороки, как спинномозговая грыжа, аномалии развития сердечнососудистой системы и кишечника. Другие пороки развития, в том числе хромосомные заболевания, не были выявлены.

Заключение: все вышесказанное диктует необходимость с одной стороны совершенствовать пренатальную диагностику пороков развития плода, а с другой – улучшить подготовку специалистов, владеющих в полном объеме методами УЗИ.

*Ключевые слова:* беременность, плод, врожденные пороки развития, УЗ диагностика, пренатальная диагностика.

G.M. Pertseva, A.A. Borshcheva

## MADE ULTRASONIC DIAGNOSIS OF FETAL MALFORMATION. REALITY AND PERSPECTIVE

*Rostov State Medical University,  
Department of obstetrics and gynecology №1,  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.  
E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru*

Purpose: Analysis of the identified congenital malformations of the fetus, as well as identifying opportunities for their prenatal diagnosis.

Materials and methods: In a medical and social audit, analysis of data, examine the anamnesis approaches for pregnancy, birth, and fetal outcomes among 204 women who gave birth with defects of development. Given the dynamics of growth of malformations for the years 2010-2012 based on the maternity hospital No. 1 of Rostov-on-Don.

Results: There were different types of stains. The work is given the structure of the identified defects. Noted that out of 204 women, only 9 (4.41%) during pregnancy, fetal abnormalities have been identified, the remaining 195 (95.59%) patients vices have not been diagnosed. Such defects have been diagnosed as lumbar hernia, abnormalities of the cardiovascular system and intestines. Other malformations, including chromosomal disease, were not identified. Untimely

Summary: All this requires on the one hand to improve prenatal diagnosis of fetal malformation, and improving the training of professionals who know fully the methods of ultrasound

*Keywords:* pregnancy, fetus, birth defects, ULTRASOUND diagnosis, prenatal diagnosis.



### Введение

**П**роблема рождения детей с пороками развития весьма актуальна, поскольку она затрагивает не только медицинские, но и социальные аспекты. Ежегодно в России рождается более 50000 детей с пороками развития. Эта патология продолжает оставаться одним из грозных осложнений беременности и выходит на первое место среди причин, приводящих к детской инвалидности и смертности [1,2]. Многие авторы [3,4] отмечают, что на фоне снижения рождаемости имеет место рост частоты аномалий развития плода. По данным ВОЗ (2000 год) ежегодно в мире рождается около 7,5 миллионов новорожденных с серьезными врожденными пороками. В России ежегодно примерно четыре тысячи беременностей прерывается из-за различных хромосомных аномалий и пороков развития плода. И, к сожалению, тенденции к снижению рождения детей с пороками развития не наблюдается [5,6]. Поэтому в процессе наблюдения за беременной очень важно как можно раньше выявить отклонения в развитии плода и предоставить родителям будущего ребенка наиболее полную информацию о перспективах его развития. Особую значимость приобретает пренатальная диагностика, которая бы позволила выявлять различные пороки развития в ранние сроки беременности, что дало бы возможность принять рациональное решение о дальнейшей тактике ведения беременности [6]. Несмотря на широкое использование УЗИ для пренатальной диагностики врожденных пороков, выявляемость их оставляет желать

лучшего [7]. В связи с этим важным остается вопрос о полноте и качестве пренатальной диагностики врожденных пороков плода, поскольку в имеющихся литературных источниках дается не однозначная оценка УЗИ в диагностике врожденных аномалий. Задача врачей — выявить заболевание, а прервать беременность или нет, решает женщина. Несмотря на многочисленные публикации по данной проблеме, многие аспекты этой патологии требуют дальнейшего изучения [1,4].

Цель исследования - выявить структуру врожденных пороков, а также проследить возможности пренатальной диагностики аномалий развития плода.

### Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ течения беременности, родов, данных ультразвукового исследования у 204 женщин, родивших детей с пороками развития (по данным обменных карт, историй родов, протоколов УЗИ родильного отделения центральной городской больницы №1 им. Семашко, города Ростова-на-Дону, за период 2010-2012 годов).

### Результаты и обсуждение

В 2010 году из 3640 родившихся детей у 57 (1,56%) были пороки развития. В 2011 году 73 (2,13%) ребенка из 3418 детей родились с аномалиями развития, а в 2012 году с пороками развития родилось 74 (1,85%) ребенка из 3990 родившихся (рис.1).



Рис. 1. Процентное соотношение детей, родившихся с аномалиями развития в 2010-2012 гг.

Таким образом, из 11048 родившихся за три года детей, у 204 (1,85%) были различные пороки развития. Как видно из приведенных данных, показатель частоты пороков стабильно не менялся и держался в среднем в пределах 2% за

последние 3 года. Возраст супружеских пар, дети которых родились с пороками развития, колебался в пределах от 21 до 43 лет, профессиональных вредных факторов и наследственной патологии у них выявлено не было. Изучая



анамнез 204 женщин, родивших детей с пороками развития, нами было выявлено, что нарушение менструального цикла встречалось у 13 (6,37%) пациенток, воспалительные процессы женских половых органов - у 27 (13,23%), хламидиоз - у 11 (5,39%), герпетическая инфекция - у 8 (3,92%), хронический пиелонефрит - у 9 (4,41%). В прошлом, у 204 женщин было 192 беременности, из них искусственных аборт - 61 (31,77%), самопроизвольных аборт до 12 недель - 18 (9,37%), самопроизвольных аборт в сроках 16-18 недель - 7 (3,65%), неразвивающихся беременностей - 6 (3,13%), родов в срок - 89 (46,35%), преждевременных родов - 11 (5,73%). Все родившиеся дети не имели пороков развития. Течение данной беременности у 24 (11,76%) пациенток из 204 осложнилось анемией,

у 15 (7,35%) - угрожающим прерыванием беременности в ранние сроки, у 7 (3,43%) угрожающими ранними преждевременными родами в сроке 32-34 недели, поздний гестоз встречался у 21 (10,29%) женщины, у 11 (5,39%) было обострение хронического пиелонефрита. Из 204 женщин в срок родили 192 (94,12%), преждевременно, в 35-36 недель - 12 (5,88%). Самостоятельно, через естественные родовые пути, родили 196 (96,08%), операция кесарева сечение была у 8 (3,92%) женщин. Показаниями к операции явились - тазовые предлежания, клинический узкий таз, слабость родовой деятельности, острая гипоксия плода. У всех 204 женщин дети родились с аномалией развития. Структура пороков развития была следующей (рис. 2).

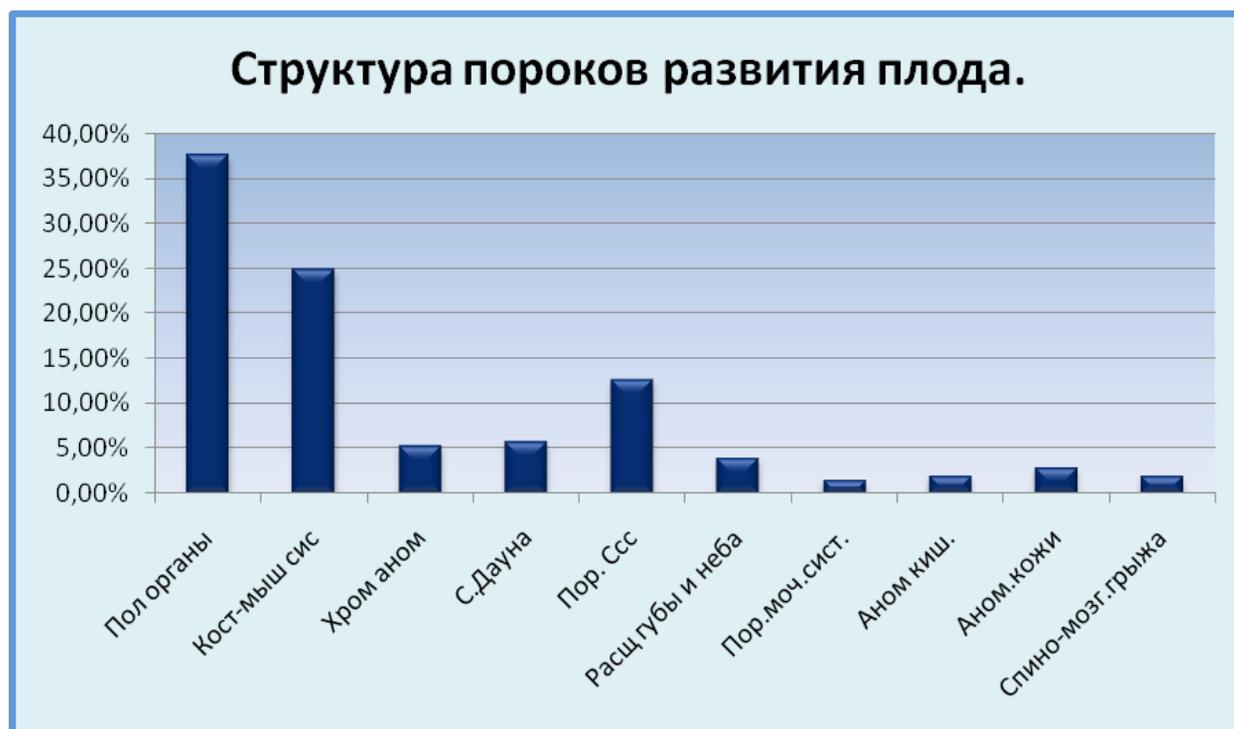


Рис.2. Структура пороков развития плода.

Врожденные аномалии половых органов встречались в 77 (37,75%) случаях, врожденные деформации костно-мышечной системы - у 51 (25,00%) новорожденного, хромосомные аномалии - у 11 (5,39%) детей, синдром Дауна - у 12 (5,88%), пороки системы кровообращения у - 26 (12,75%), расщепление губы и твердого неба - у 10 (4,90%), пороки мочевой системы - в 3 (1,47%) случаях, врожденные аномалии кишечника у 4 (1,96%) детей, врожденные аномалии развития кожи - в 6 (2,94%) случаях, спинномозговая грыжа была у 4 (1,96%) новорожденных. Из 204 новорожденных 12 (5,88%) умерли на 3 - 6-сутки. Причиной гибели плода явились сердечнососудистая патология (8 случаев), хромосомные аномалии (3случая), врожденные пороки развития кишечника - (1случай). Следует отметить, что из 204 женщин только у 9 (4,41%) во время беременности были выявлены врожденные пороки развития плода, и то, в поздние сроки. Пренатально диагностированы такие пороки, как спинномозговая

грыжа, аномалии развития сердечнососудистой системы и кишечника. Другие пороки развития, в том числе и хромосомная патология, во время беременности диагностированы не были. Вследствие чего, естественно, не ставился вопрос о прерывании беременности по медицинским показаниям. Как следует из вышеизложенного, структура врожденных пороков многолика. Чаще регистрируют аномалии половых органов (37,75%), костно-мышечной системы (25%), сердечнососудистой системы (12,75%). На долю хромосомных аномалий, в том числе и синдрома Дауна, приходилось -11,27%. Мы не установили какой-либо связи между рождением детей с врожденными пороками развития и анамнестическими данными этих женщин, возрастом супружеских пар, течением беременности. Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на генетическое и ультразвуковое исследование, пороки были выявлены только в 4,41% случаев (рис. 3).



Рис. 3. Выявляемость пороков внутриутробного развития плода.

Анализ результатов диагностики рождения детей с аномалиями развития показал недостаточную эффективность проведения УЗ-скрининга в критические сроки в 95,59% наблюдений, а иногда и полное его отсутствие при беременности.

#### Заключение

Рождение детей с врожденными пороками развития - это драма не только для семьи, но и государственная и социальная проблема. А это, в свою очередь, диктует необходимость совершенствовать методы пренатальной

диагностики пороков развития плода. Необходимо повысить эффективность проведения пренатального скрининга с использованием УЗ-технологий экспертного класса и биохимических маркеров, что позволит своевременно диагностировать ВПР плода и решить вопрос о целесообразности пролонгирования данной беременности. Немаловажную роль играет и подготовка квалифицированных специалистов. Следует также выработать алгоритм обследования вне беременности для женщин, родивших детей с аномалией развития. Это позволит выявить группы риска и даст возможность подготовить женщину к следующей беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. и др. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности // Российский педиатрический журнал. - 2005. - №2. - С. 4-8.
2. Концеба Л.И., Гурьева В.А. Особенности течения беременности с врожденными пороками сердца // Материалы VII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». - Москва, 2005. - С. 105-106.
3. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Демидов В.Н. и др. Особенности течения беременности и родов при пороках развития плода // Материалы VII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». - Москва, 2005. - С. 123-124.
4. Айламазян Э.К. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. - М., МЕД пресс, 2006. - 416 с.
5. Гурьева В.А., Костыкина Я.М. Прогностические и предрасполагающие факторы риска перинатальной патологии у женщин с различными формами гипергомоцистеинемии // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - Том LXI, выпуск 5. - С. 38-43.
6. Гуз А.И., Костюков К.В., Кучеров Ю.И., Подуровская Ю.А. Современные подходы к диагностике и тактике ведения беременных при врожденных обструктивных уреопатиях плода // Научно-практический журнал. - 2012. - №6. - С. 22-24.
7. Антонова И.В. Проблемы и перспективы развития пренатальной диагностики // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009. - №1. - С. 76-83.

ПОСТУПИЛА 05.04.2013



Е.А. Рогожкина<sup>1</sup>, В.С. Грошин<sup>1</sup>, В.Г. Заика<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВОГО СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ АНАЛЬНЫХ ТРЕЩИН

*Ростовский Государственный медицинский университет*

*<sup>1</sup>Кафедра хирургических болезней № 2*

*<sup>2</sup>Кафедра психиатрии*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: elena-rogozhkina@bk.ru*

Цель: оценка результатов хирургического лечения пациентов с хроническими анальными трещинами с нарушениями психоэмоциональной сферы в виде тревоги и депрессии, выявленными с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS.

Материалы и методы: использовалась госпитальная шкала HADS в предоперационном и послеоперационном периоде, исследовался запирающий аппарат прямой кишки в предоперационном периоде для определения количественной оценки выраженности сфинктероспазма. В работе проанализированы результаты хирургического лечения 98 пациентов.

Результаты: рекомендуется применение психофармакотерапии в послеоперационном периоде с целью коррекции тревожных и депрессивных нарушений.

Выводы: предлагаемый способ лечения хронической анальной трещины с учетом изменений психоэмоционального статуса и их коррекции в комплексе с хирургическим и консервативным лечением в послеоперационном периоде приводит к улучшению субъективного самочувствия больных, позволяет влиять на результаты хирургического лечения, сокращая сроки заживления послеоперационной раны, снижая риск возникновения рецидивов хирургического лечения таких больных.

*Ключевые слова:* анальная трещина, психоэмоциональный статус, психофармакотерапия.

E.A. Rogozhkina<sup>1</sup>, V.S. Groshilin<sup>1</sup>, V.G. Zaika<sup>2</sup>

## ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF USE OF A NEW WAY OF TREATMENT OF CHRONIC ANAL CRACKS

*Rostov State Medical University*

*<sup>1</sup>Surgical Pathology Department №1*

*<sup>2</sup>Psychiatrics Department*

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

Purpose: Assessment of results of surgical treatment of patients with chronic anal cracks with violations of the psychoemotional sphere in the form of alarm and a depression, revealed by means of a hospital scale of alarm and HADS depression.

Materials and methods: The hospital scale of HADS in the preoperative and postoperative period was used, the locking device of a rectum in the preoperative period for definition of a quantitative assessment of expressiveness sphincter spasm was investigated. In work results of surgical treatment of 98 patients were analyzed.

Results: Psychopharmacotherapy application in the postoperative period for the purpose of correction of disturbing and depressive violations is recommended.

Summary: The offered way of treatment of a chronic anal crack taking into account changes of the psychoemotional status and their correction in a complex with surgical and conservative treatment in the postoperative period leads to improvement of subjective health of patients, allows to influence results of surgical treatment, reducing terms of healing of a postoperative wound, reducing risk of emergence of recurrence of surgical treatment of such patients.

*Keywords:* anal crack, psychoemotional status, psychopharmacotherapy.



## Введение

Анальная трещина (трещина заднего прохода) является распространенным проктологическим заболеванием (от 8,5 до 16%). Женщины страдают в 1,5-2 раза чаще мужчин [1]. По данным литературы частота возникновения анальной трещины в среднем составляет 20-23 случая на 1000 взрослого населения. Безусловно, эта проблема имеет и большую социальную значимость, так как около половины больных находятся в трудоспособном возрасте [1,2].

Трещина заднего прохода возникает в результате повреждения слизистой оболочки анального канала на фоне гипертонуса внутреннего сфинктера прямой кишки. Наибольшее распространение получила механическая теория патогенеза. Заслуживает внимания теория локальной ишемии, а также причиной образования анальных трещин могут быть и нейрогенные расстройства с длительным спазмом сфинктера прямой кишки. Поэтому в процессе лечения анальной трещины необходимо учитывать ее полиэтиологический характер [1,3].

Острую трещину можно вылечить консервативно, но без гарантии рецидива. Хроническая анальная трещина лечится оперативно. Но после проведенного хирургического лечения рецидивы возникают в 0,6-11,1% случаев [2,3,4]. Высокая частота рецидивов после операций по поводу хронических анальных трещин подчас сводит на нет квалифицированные действия хирурга [2]. Поэтому существует необходимость в формировании обоснованного диагностического алгоритма в сочетании с совершенствованием как хирургической техники, так и методов фармакотерапии [4,5].

Важно отметить, что у больных с патологией прямой кишки (анальный зуд) выявляются нервно-психические расстройства [6] с высоким уровнем реактивной тревожности и наличием невротического конфликта с эмоциональными срывами. Все это изменяет качество жизни пациентов в сторону ухудшения и влияет на физическую активность. Психологический статус пациентов с хроническими анальными трещинами не исследован, его изучение представляет интерес в аспекте необходимости коррекции выявленных нарушений (в рамках комплексной терапии), включая влияние на итоговые результаты лечения таких больных. Безусловно, стойкие отдаленные положительные результаты достижимы лишь при комплексном патогенетически обоснованном лечении [2,4]. Высокий удельный вес неудовлетворительных исходов, рецидивов после оперативного вмешательства диктует необходимость поиска новых эффективных подходов к лечению данной группы пациентов. По данным Смуглевич А.Б. [7], большинство больных с депрессиями в многопрофильном стационаре общего типа нуждаются в назначении тимоаналептиков, а пациенты, которым показаны антидепрессанты, составляют 21,2% всех госпитализированных. Тревога и депрессия рассматривается как фактор, влияющий на развитие и течение соматических заболеваний [8].

Цель работы - оценка результатов хирургического лечения больных с хроническими анальными трещинами, у которых в предоперационном периоде были выявлены нарушения психоэмоциональной сферы в виде тревоги и депрессии путем проведения анкетирования пациентов с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS.

## Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 98 пациентов с хронической анальной трещиной, госпитализированных в клинику Ростовского государственного медицинского университета, оперированных в период с 2008 по 2011 гг., у которых были выявлены психоэмоциональные расстройства. Для достижения поставленной цели больные разделены на две сопоставимые группы.

Подбор пациентов осуществлялся методом случайной выборки среди больных хронической анальной трещиной. Основная и контрольная группы однородны и сопоставимы по половому и возрастному составу, длительности заболевания, клиническим проявлениям. Результаты исследований обрабатывались методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2007 для определения достоверности отличий между значениями изучаемых показателей при помощи критериев Стьюдента, непараметрических критериев Вилкинсона-Манна-Уитни.

Основная группа - 47 пациентов (48%) с выявленными в предоперационном периоде нарушениями психоэмоциональной сферы в виде тревоги и депрессии различной степени выраженности (анкетирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS). Для повышения объективности заполнения госпитальной шкалы тревоги и депрессии больными из нее были исключены цифры в виде баллов за каждый вопрос, чтобы не вводить в заблуждение пациента и получить наиболее достоверные сведения при проведении опроса. Оперативное лечение выполнено в объеме иссечения хронической анальной трещины с дозированной сфинктеротомией, дополненное психофармакотерапией согласно разработанному оригинальному способу лечения анальных трещин (Заявка на патент РФ №2012144629, дата приоритета 22.10.2012), проводилась традиционная восстановительная терапия в послеоперационном периоде, перевязки с топическими мазевыми препаратами.

У 51 (52%) пациента контрольной группы в предоперационном периоде также выявлены нарушения психоэмоциональной сферы по результатам проведенного анкетирования по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS. Выполнено оперативное лечение в объеме: иссечение хронической анальной трещины с дозированной сфинктеротомией, в послеоперационном периоде проводилась консервативная терапия, выполнялись перевязки. Коррекция выявленных нарушений психоэмоциональной сферы не проводилась.

Критерием отбора пациентов послужила установленная связь манифестирования заболевания на фоне возникшей психотравмирующей ситуации. Больные анкетированы по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, выявлены нарушения психоэмоциональной сферы. Группы сформированы путем случайной выборки.

## Результаты

Основные характеристики больных основной и контрольной групп отражены в таблицах 1-3. В основной группе количество мужчин составляло 22 (47%),



женщин – 25 (53%); в контрольной группе мужчин – 23 (45%), женщин – 28 (55%). Статистически значимых различий по возрастно-половому составу не выявлено. Среди больных в основной и контрольной группах наблюдается преобладание лиц женского пола (54,1%). Средний возраст пациентов составил в основной группе 38,46±6,32 лет, в контрольной группе – 42,13±7,16 лет. Эти данные свидетельствуют о том, что наиболее часто хроническая анальная трещина встречается в трудоспособном возрасте.

По локализации патологического процесса чаще встречались «задние» трещины (на 6-ти часах условного циферблата в положении больного на спине) у 39 (83%) пациентов основной группы и у 42 (82,4%) пациентов контрольной группы, «передние» трещины (на 12 часах условного циферблата в положении больного на спине) выявлены у 6 (12,8%) пациентов основной группы и у 5 (9,8%) пациентов контрольной группы, значительно реже имело место сочетание «задних» и «передних» трещин: у 2 (4,3%) пациентов основной группы и у 4 (7,9%) пациентов контрольной группы.

Для объективной оценки состояния наружного и внутреннего сфинктеров в предоперационном периоде больным основной и контрольной групп выполнялась аноректальная манометрия четырехканальным зондом при помощи комплекса манометрии желудочно-кишечного тракта Menfis biomedica (Италия) DYN0 3000 с программным пакетом AR/HS на базе платформы программ DB 3000, а также манометрического комплекса «Ellips-3» (Andromeda-Siemens, Германия). Показатели внутрианального давления перед оперативным вмешательством распределились следующим образом: среднее давление в анальном канале в покое у мужчин основной группы составило 88±7,3 см водного столба, в контрольной группе – 86±7,1 см водного столба; у женщин среднее давление в анальном канале в покое

в основной группе – 70±5,8 см водного столба, в контрольной группе – 71±4,3 см водного столба. Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении составило у мужчин основной группы 125±11,7 см водного столба, в контрольной группе – 126±15,1 см водного столба; у женщин среднее давление в анальном канале при волевом сокращении определялось в пределах 120±13,8 см водного столба в основной группе, 120±14,9 см водного столба – в контрольной группе. Предоперационное функциональное обследование запирательного аппарата прямой кишки выявило наличие стойкого гипертонуса внутреннего сфинктера у 47 (100%) пациентов основной группы и у 51 (100%) пациента контрольной группы, причем средние значения превышали физиологическую норму более чем на 20%. Аноректальная манометрия позволяет количественно оценить выраженность сфинктероспазма у больного с хронической анальной трещиной и объективизировать показания к операции. Пациентам основной и контрольной групп выполнено оперативное лечение в объеме иссечения хронической анальной трещины с дозированной сфинктеротомией.

Исследовался анамнез и выявлялось воздействие психогенного стрессорного фактора, устанавливалась его связь с заболеванием и проводилось анкетирование пациентов с хроническими анальными трещинами по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS. Производили балльную оценку результатов исследования. При интерпретации результатов учитывали суммарный показатель по каждой подшкале (тревога и депрессия). Принимались во внимание изменения выше 7 баллов: 8-10 баллов – «субклинически выраженная тревога/депрессия» и 11 баллов и выше – «клинически выраженная тревога/депрессия».

Результаты проведенного анкетирования пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1

### Результаты анкетирования по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS

	Основная группа		Контрольная группа	
	N	%	N	%
	47	100%	51	100%
Субклинически выраженная тревога	21	44,7%	25	49%
Субклинически выраженная депрессия	0	0	1	2%
Клинически выраженная тревога	20	42,6%	20	39,2%
Клинически выраженная депрессия	6	12,8%	5	9,8%

Таким образом, субклинически выраженная тревога выявлена у 21 (44,7%) пациента основной группы и у 25 (49%) пациентов контрольной группы, клинически выраженная тревога – у 20 (42,6%) пациентов основной группы и 20 (39,2%) пациентов контрольной группы. Указанные нарушения являются наиболее распространенными сре-

ди пациентов основной и контрольной групп. Тревожные проявления встречаются чаще у больных с хронической анальной трещиной в обеих группах.

Результаты анкетирования по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS по половому признаку представлены в таблице 2.



Таблица 2.

Результаты анкетирования по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS по половому признаку

Нарушения психоэмоционального статуса	Основная группа		Контрольная группа	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины
Субклинически выраженная тревога	16 (34,1%)	5 (10,6%)	20 (39,2%)	5 (9,8%)
Субклинически выраженная депрессия	0	0	0	1 (2%)
Клинически выраженная тревога	4 (8,5%)	16 (34%)	3 (5,9%)	17 (33,3%)
Клинически выраженная депрессия	5 (10,6%)	1 (2,1%)	5 (9,8%)	0
Всего	25 (53,2%)	22 (46,8%)	28 (54,9%)	23 (45,1%)

Анализ результатов анкетирования по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS показал, что субклинически выраженная тревога встречается у 16 (34,1%) женщин и 5 (10,6%) мужчин основной группы, у 20 (39,2%) женщин и у 5 (9,8%) мужчин контрольной группы. Клинически выраженная тревога выявлены у 4 (8,5%) женщин и 16 (34%) мужчин основной группы и у 3 (5,9%) женщин и 17 (33,3%) мужчин контрольной группы, клинически выраженная депрессия обнаружена у 5 (10,6%) женщин и у 1 (2,1%) мужчины основной группы и у 5 (9,8%) женщин контрольной группы. Необходимо отметить, что среди женщин обеих групп чаще встречается субклинически выраженная тревога и клинически выраженная депрессия, а среди мужчин обеих групп преобладает субклинически и клинически выраженная тревога.

Коррекцию выявленных нарушений у пациентов основной группы осуществляли с помощью предложенного

способа лечения анальных трещин (Заявка на патент РФ №2012144629, дата приоритета 22.10.2012г.), способ применялся в сочетании с традиционной консервативной (системной и топической) терапией в послеоперационном периоде. Для проведения психофармакотерапии в данной группе применяли следующие препараты: Грандаксин 50-100 мг в сутки за 1-3 приема в течение 4-х недель, Тианептин 12,5 мг по 1т х 3 раза в день в течение 4-х недель с постепенным снижением дозы за 7-10 дней. Психофармакотерапию продолжали далее в течение послеоперационного периода, применялся индивидуальный подход к каждому пациенту.

Проводя оценку течения раннего послеоперационного периода у пациентов основной и контрольной групп отмечалось наличие или отсутствие послеоперационных осложнений, а также степень их выраженности.

Таблица 3

Осложнения раннего послеоперационного периода

Послеоперационные осложнения	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Стойкий пролонгированный болевой синдром*(нестерпимая боль)	3	6,4	6	11,8
Синдром обструктивной дефекации	0	0	1	2
Необильные выделения крови при перевязке**	2	4,3	7	13,7
Необильные выделения крови при дефекации*	4	8,5	7	13,7
Перианальная гематома*	3	6,4	4	7,8
Крипит	0	0	1	2
Папиллит**	3	6,4	12	23,5

\* p>0,05

\*\* p<0,05

Такой высокий процент послеоперационных осложнений у пациентов как основной, так и контрольной групп объясняется наличием вышеперечисленных осложнений у одних и тех же пациентов. Общее же число осложнений выглядело следующим образом: у 7 (14,9%) пациентов основной группы и у 16 (31,4%) - контрольной.

В первые сутки после выполнения оперативного вмешательства большинство пациентов как основной (35 больных - 74,5%), так и контрольной групп (41 пациент - 80,4%) испытывали сильную боль. Пик болевого синдрома возникал через 6-9 часов после операции. У 3 (6,4%) пациентов основной группы и 6 (11,8%) контрольной от-



мечался стойкий пролонгированный болевой синдром, купирующийся нестероидными противовоспалительными средствами в сочетании со спазмолитиками. 9 (19,2%) пациентам основной и 4 (7,9%) контрольной групп не потребовалось введения инъекционных форм нестероидных противовоспалительных препаратов, обезболивание достигалось при приеме их пероральных форм.

Интенсивность болевого синдрома начиная со вторых суток после операции менялась следующим образом: в основной группе большинство пациентов испытывали боль средней (38 больных - 80,9%) и легкой степени (6 пациентов - 12,8%), то есть купирующуюся приемом препаратов группы НПВС. В контрольной группе 13 (25,5%) пациентам потребовалось повторное введение инъекционных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Первый акт дефекации, как правило, наступал на 3, реже на 4 сутки после оперативного вмешательства, сопровождался сильной болезненностью у 2 (4,3%) пациентов основной и 5 (9,8%) пациентов контрольной групп на фоне несоблюдения рекомендаций и расстройств стула. В остальных случаях болевой синдром купировался в течение 30 минут после введения НПВС. Синдром обструктивной дефекации отмечен у 1 (2%) пациента контрольной группы, где трещина заднего прохода сочеталась с геморроем.

К моменту выписки (8-9 сутки после оперативного вмешательства) большинство пациентов (28 больных - 59,6%) основной группы испытывали легкую степень болевого синдрома, в то время как 31 пациент (60,79%) контрольной группы отмечали боль средней степени. На этапе амбулаторного лечения большинству пациентов контрольной группы приходилось продолжать пользоваться инъекционными формами анальгетиков, тогда как пациенты основной группы употребляли таблетированные формы. Через месяц после оперативного вмешательства жалоб на боль в зоне оперативного вмешательства среди пациентов основной и контрольной групп не встречалось.

### Обсуждение

Оценивая непосредственные результаты оперативного лечения больных в основной и контрольной группах, необходимо отметить, что интенсивность послеоперационной боли у пациентов контрольной группы превышала интенсивность болевого синдрома в основной.

Сроки заживления послеоперационной раны у паци-

ентов основной группы составляли в среднем  $12,5 \pm 0,1$  суток, у пациентов контрольной группы сроки заживления раны составляли в среднем  $13,4 \pm 0,2$  суток ( $p < 0,01$ ).

Для контроля динамики нарушений психоэмоционального статуса пациентов с проведенной психофармакотерапией и без нее через один месяц после оперативного лечения при проведении контрольного осмотра было выполнено повторное анкетирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS. Анализ результатов опроса пациентов обеих групп показал, что в основной группе у 1 (2,1%) пациента с имевшей место в предоперационном периоде клинически выраженной тревогой на фоне психофармакотерапии сохранились субклинические проявления тревоги, также у 1 (2,1%) пациента с клинически выраженной депрессией после психофармакотерапии сохранились признаки субклинически выраженной депрессии. У остальных пациентов основной группы по шкале HADS констатированы нормальные показатели. В контрольной группе психофармакотерапия не проводилась, у 4 (7,8%) пациентов с субклинически выраженной тревогой через один месяц после оперативного лечения получены нормальные показатели по шкале HADS, из 20 (39,2%) пациентов с клинически выраженной тревогой у 7 (13,7%) выявлена субклинически выраженная тревога. У остальных пациентов результаты анкетирования оставались в пределах ранее выявленных изменений. Рецидив заболевания обнаружен у 2 (3,9%) больных контрольной группы, в основной группе данных за рецидив заболевания не выявлено.

### Выводы

Таким образом, способ лечения хронической анальной трещины с учетом нарушений психоэмоционального статуса пациентов и их коррекции в комплексе с хирургическим и традиционным консервативным лечением в послеоперационном периоде способствует улучшению субъективного самочувствия больных, снижению выраженности проявлений тревоги и депрессии в основной группе пациентов. Все это позволяет нивелировать последствия воздействия негативных психогенных факторов на течение заболевания, нормализовать частоту и ритм дефекации, что в свою очередь может оказывать влияние на результаты хирургического лечения, способствуя сокращению сроков заживления операционной раны, снижая риск возникновения рецидивов после оперативного лечения таких больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. - Ростов-на-Дону, 2001. - 414 с.
2. Грошилин В.С., Черкасов М.Ф. Опыт комплексного лечения анальных трещин //Вестник хир.гастроэнтерологии. - 2008. - №4. - С.127
3. Ривкин В.Л., Бронштейн А.С., Файн С.Н. Руководство по колопроктологии. - Москва, 2004. - 488 с.
4. Хадыева А.А., Гайнутдинов Ф.М., Гумерова Г.Т., Хадыев Р.Ф. Дифференцированный способ лечения больных с анальной трещиной //Материалы второго съезда колопроктологов стран СНГ, третьего съезда колопроктологов Украины с участием стран Центральной и Восточной Европы. - Одесса, 2011. - С.139-1408.
5. Rotholtz N.A., Bun M.et. al. Long-term assessment of fecal incontinence after lateral internal sphincterotomy // Coloproctology. - 2005. - Vol.9(2). - P.115-118
6. Шахрай С.В. Оценка показателей качества жизни у пациентов с анальным зудом //Новости хирургии. - 2010. - Т.18. - №3. - С.66-74
7. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. - М., 2003. - 429с.
8. Тарасевич Е.В. Связь тревоги и депрессии с общесоматическими заболеваниями //Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. - 2012. - № 2. - С. 123-130.



Э.П. Станько<sup>1</sup>, С.А. Игумнов<sup>2</sup>

## АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ НАРКОЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ

<sup>1</sup> Гродненский государственный медицинский университет  
Республика Беларусь, г. Гродно, 230009, ул. Горького, 80

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет  
Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5.

E-mail: Sigumnov67@gmail.com

Цель: установить факторы, влияющие на приверженность к терапии у ВИЧ-позитивных наркозависимых пациентов (ВИПН) и предложить базовую концептуальную модель, направленную на повышение приверженности к лечению.

Материалы и методы: использовался метод анонимного анкетирования для оценки приверженности к терапии у ВИПН.

Результаты: установлены факторы, влияющие на приверженность к лечению, изучение которых необходимо для разработки концептуальной модели, являющейся основанием для планируемой деятельности, направленной на повышение приверженности к лечению у ВИПН.

Выводы: структуру концептуальной модели составляют индивидуально-личностные, медицинские, социальные и организационные факторы.

Ключевые слова: наркозависимость, ВИЧ-позитивные потребители наркотиков, комплаенс, приверженность к лечению.

E.P. Stan'ko<sup>1</sup>, S.A. Igumnov<sup>2</sup>

## FACTORS INFLUENCING ADHERENCE TO THERAPY IN HIV-POSITIVE DRUG-DEPENDENT PATIENTS

<sup>1</sup> Grodno State Medical University  
80 ul. Gorkogo, Grodno 230009, Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University  
5 Lange st, Gomel, 246000, Belarus.

E-mail: Sigumnov67@gmail.com

Purpose: To identify factors influencing adherence to therapy in HIV-positive injecting drug users and offer a basic conceptual model aimed at improving adherence.

Materials and Methods: Using the method of anonymous questionnaire to assess adherence to therapy in HIV-positive injecting drug users.

Results: the factors that affect adherence to treatment, the study of which is necessary for the development of a conceptual model, which is the basis for the planned activities aimed at improving adherence to treatment in HIV-positive drug users.

Summary: The individual and personal, health, social and organizational factors are involved in the structure of the conceptual model.

Key words: drug addiction, HIV-positive drug users, compliance, adherence to therapy.



## Введение

Рост заболеваемости наркоманиями и ВИЧ-инфекцией среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в Беларуси за последние 5 лет актуализирует поиск путей оптимизации лечебной тактики и повышения приверженности к лечению у ВИЧ-положительных наркозависимых пациентов (ВИПН). Эффективность лечебного вмешательства зависит от своевременной и правильной постановки диагноза, выбора соответствующей стратегии и тактики лечения, а также точности соблюдения пациентами предписанного лечебного режима [1]. Важную роль в лечении ВИЧ-инфекции имеет приверженность ВИПН к терапии [2]. Актуальность проблемы обусловлена необходимостью назначения длительной терапии ВИПН, которые, несмотря на наличие ВИЧ-инфекции, нередко продолжают потреблять наркотические вещества [3]. К усугублению трудностей при лечении приводит наличие скрытых психических расстройств у ВИПН [4]. К сожалению, ожидаемая приверженность к лечению у ВИПН низкая, что увеличивает вероятность осложнений, тогда как необходимость постоянной терапии очевидна и продиктована профилактикой фатальных осложнений [5, 6]. Повышение уровня приверженности к лечению у ВИПН является актуальной задачей, для решения которой необходимо знание основных факторов, определяющих низкую приверженность и понимание стратегий, направленных на соблюдение лечебного режима [6].

Цель исследования – установить факторы, влияющие на приверженность к терапии у ВИПН, и предложить базовую концептуальную модель, направленную на повышение приверженности к лечению у ВИПН.

## Материал и методы

Исследование проводилось в рамках выполнения Государственной программы научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» по заданию «Разработать критерии клинико-социального функционирования, оценить качество жизни и дезадаптацию потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), страдающих различными стадиями ВИЧ-инфекции» (2010-2012 гг.).

Исследуемой популяцией были ПИН, которые приняли участие в опросе в течение 2011-2012 гг. в рамках проспективного когортного исследования, проведенного в Брестской, Гомельской, Гродненской областях и г. Минске. Критерии отбора участников исследования и основная анкета были идентичны: участники анкетирования имели синдром опиоидной зависимости, инъекционную практику в течение последнего месяца, информированное согласие перед проведением исследования на участие в анонимном анкетировании.

Анонимное анкетирование респондентов осуществлено на базе лечебных учреждений и местах привычного для ВИПН пребывания. Для проведения социологического опроса использовалась структурированная анкета, разработанная по результатам клинико-психопатологического исследования ВИПН, ВИЧ-негативных ПИН. Анкета включала ряд блоков: демографическая информация; характер восприятия наркотической зависимости и ВИЧ-инфекции; степень информированности о последствиях длительной наркотизации и ВИЧ-инфекции, несоблюдения режима лечения; отношения с медицинским персоналом, отноше-

ние к лечению наркозависимости и антиретровирусной терапии; организация медицинской помощи ВИПН; распространенность рискованных форм инъекционного и сексуального поведения среди ВИПН; противоправная активность ВИПН. Некоторые вопросы допускали несколько вариантов ответов. Проверка демографических данных среди обследуемой популяции дубликатов не выявила. Оценка факторов, влияющих на приверженность к лечению у ВИПН, осуществлялась на основе частотного анализа с использованием Microsoft Excel и SPSS 17.0 for Windows [7]. Для обработки результатов использовались методы описательной статистики, оценка статистической значимости различий в ответах путем расчета критерия  $\chi^2$ . Число степеней свободы (df) определялось числом вариантов выбора ответа на вопрос. Критический уровень значимости (P) при проверке статистических гипотез об отсутствии статистических различий принимался равным 0,05.

## Результаты

В рамках исследования в период 2011-2012 гг. опрошено 213 ВИПН, средний возраст которых составил 32,74 года ( $SD=5,71$ ). Из них, 73,7% – лица мужского пола, 26,3% – женского. Средний возраст мужчин составил  $33,8 \pm 5,69$  лет, женщин –  $29,7 \pm 4,58$  лет. Среднее значение длительности наркотизации – 11,4 лет ( $SD=5,82$ ); у лиц мужского пола –  $11,8 \pm 0,49$  лет и женского –  $10,4 \pm 0,57$  лет. Состояли на учете в системе МВД 54,9% опрошенных, на диспансерном наркологическом учете и у инфекциониста – 60,1% ВИПН.

Эффективность лечения у ВИПН во многом зависит от особенностей восприятия пациентами сочетанной патологии, способности приобретения ими познавательной информации, возможности обеспечения ухода при утяжелении сочетанной патологии и других факторов [8, 9]. В качестве одного из значимых показателей нами отмечено понимание ВИПН степени восприятия наркотической зависимости. Среди опрошенных, 72,8% считали себя зависимыми вследствие употребления наркотических веществ. При оценке своего состояния 8,9% ВИПН испытывали затруднения, 18,3% респондентов наркозависимыми пациентами себя не считали, что указывало на снижение у них критических способностей. Вместе с тем, непреодолимое влечение к употреблению наркотика испытывали 82,6% респондентов. У 87,3% ВИПН наблюдались симптомы отмены, после того как не принимали наркотик. Для облегчения или снятия симптомов отмены прибегали к приему наркотика 89,2% респондентов. Для достижения желаемого психофизического эффекта 86,9% ВИПН требовалась более высокая доза наркотика. Несмотря на очевидные вредные последствия длительной наркотизации, подавляющее большинство респондентов (89,7%) указали на продолжение потребления наркотиков. Проблемы, связанные с употреблением наркотиков, 73,2% опрошенных испытывают на протяжении нескольких лет, 22,5% ВИПН – более года, 2,3% – в течение года и 1,9% – в течение нескольких месяцев. Установлено, что 66,7% респондентов использовали наркотики с целью самолечения, для купирования тревожных и депрессивных расстройств либо применяли вместо лекарственных средств.

Общеизвестно, что у пациентов, которые верят в эффективность своего лечения, отмечается более высокий уровень приверженности по сравнению с теми, отношение которых к терапии скептически или переменчиво [10]. Результаты изучения степени восприятия ВИПН заболевания ВИЧ представлены на рис. 1.



Рис. 1. Восприятие ВИПН заболевания ВИЧ.

Подавляющее большинство респондентов (69,5%) воспринимали ВИЧ как неизлечимое заболевание (рис. 1). При этом переживания у 73,2% ВИПН были обусловлены отсутствием веры в успех лечения. На опасное с необычным течением заболевания указали 42,7% опрошенных; как фактор дополнительной стигматизации, причину социальной изоляции и отгороженности – 62,4%; фактор, препятствующий вступлению в брак, рождению детей – 31,5% респондентов; как постыдное заболевание – 8% ВИПН. Более трети опрошенных (31,5%) считали, что контакт окружающих с ними из-за болезни должен быть сведен к минимуму. Среди ВИПН 13,6% ощущали себя презираемыми, никчемными, бесполезными членами общества, которые никого не интересуют и попусту расходуют время медперсонала. Таким образом, большинство ВИПН, понимая характер заболевания, испытывали переживания, обусловленные отсутствием веры в успех лечения, которые усугублялись явлениями самостигматизации.

Низкая приверженность лечению является главной причиной снижения терапевтического эффекта, повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведет к снижению качества жизни пациентов и увеличению затрат на лечение. Пациенты, хорошо осведомленные о цели лечения и последствиях заболевания,

имеют более высокий уровень приверженности [11]. Для оценки информированности ВИПН о последствиях длительной наркотизации в вопрос анкеты были включены 14 вариантов ответов, с помощью которых исследовалась степень информированности респондентов. Изучение значимых отличий у ВИПН в выборе ответов об информированности последствий длительной наркотизации показало, что 76,1% респондентов указали на проблемы с законом, заключение в места лишения свободы ( $\chi^2=725,24$ ;  $df=13$ ;  $p<0,000$ ). ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С как последствия длительной наркотизации отметили 75,1% респондентов. На возникновение психических расстройств в виде депрессии, тревожных расстройств, указали 60,1% опрошенных. К последствиям длительной наркотизации 50,7% респондентов отнесли передозировку наркотиками и возникновение хронических болезней (50,2%). На сочетание употребления наркотика с другими психоактивными веществами (ПАВ) указали 39,9% ВИПН. В качестве последствий наркотизации 35,1% респондентов отметили кожные абсцессы, гнойники; 30,0% – самоубийство; 29,1% – тромбофлебиты; 24,8% – туберкулез, пневмонию, эндокардит, сепсис; 9,4% – тромбофлебит; 8,9% – возникновение респираторных заболеваний, связанных с курением. Анализ информированности ВИПН о последствиях ВИЧ-инфицирования представлен в табл.1.

Таблица 1

Степень информированности респондентов о последствиях ВИЧ-инфицирования

№	Содержание	Абс./%
1.	Снижение иммунных клеток, присоединение различных повторных инфекций	153/71,8
2.	Смерть	144/67,6
3.	Возникновение распространенных вирусных поражений нескольких органов	52/24,4
4.	Возникновение инфекционных поражений легких, головного мозга, желудочно-кишечного тракта	49/23,0
5.	Злокачественные новообразования	15/7,0



Как видно из табл. 1, ВИПН были осведомлены об основных последствиях ВИЧ-инфицирования, при этом основной причиной смерти ВИПН 66,2% опрошенных считают ВИЧ/СПИД; 53,1% – передозировку наркотиками; 30,0% – самоубийство; 9,4% – несчастный случай; 4,7% – другие причины. Не знали либо испытывали затруднения при ответе о последствиях ВИЧ-инфицирования 9,4% респондентов. Однако несмотря на информированность о негативных последствиях длительной наркотизации и ВИЧ-инфицирования, наличие существенного вреда для своего здоровья и социального функционирования, ВИПН продолжали употреблять наркотики.

По мнению 56,3% опрошенных, несоблюдение рекомендаций лечения ВИЧ-инфекции и наркозависимости приводит к неэффективности лечения, в 42,3% случаев – к развитию осложнений; 27,2% – к прерыванию лечения; 26,3% – к развитию лекарственной устойчивости; 17,4% – к неправильному использованию лекарств. Однако 27,2% опрошенных указали на незнание последствий при несоблюдении рекомендаций лечения ВИЧ-инфекции и

наркозависимости. Оценка значимости в получении информации образовательного характера, касающейся возможного риска, последствий и влияния потребления наркотиков на течение ВИЧ-инфекции, по степени релевантности для ВИПН распределилась следующим образом: 39,9% респондентов ответили, что подобная информация им не помешала бы; очень необходимой такую информацию считали 24,9%; не задумывались об этом – 29,6%; 5,2% ВИПН указали, что подобная информация их не интересует. Таким образом, около 1/3 респондентов не только не знали о последствиях сочетанной патологии, но и не испытывали желания узнать об этом.

Социальное окружение, характер отношений в семье, с медицинским персоналом, предубеждения и стигматизация в обществе и системе здравоохранения по отношению к ВИПН оказывают влияние на эффективность приверженности к лечению [12]. Анализ взаимоотношений между ВИПН и медицинским персоналом представлен в табл. 2.

Таблица 2

### Характер взаимоотношений между ВИПН и медицинским персоналом

№	Содержание	Абс./%
1.	Ощущение предвзятого отношения со стороны медперсонала	116/54,5
2.	Дистанцирование медперсонала, его отдаленность	103/48,4
3.	Трудности в общении, максимальное сокращение контакта	96/45,1
4.	Отсутствие возможности найти поддержку	75/35,2
5.	Ощущение унижающего, оскорбительного, грубого отношения по отношению к себе	48/22,5
6.	Презрительное отношение со стороны медперсонала, который не скрывал своего пренебрежения	47/22,1
7.	Несоблюдение субординации	45/21,1
8.	Игнорирование медперсоналом простых требований и нужд, просьб, жалоб	37/17,4
9.	Неудовлетворенность условиями содержания в стационаре (одеждой, питанием, жилищными условиями, социальными контактами)	28/13,1

Как видно из табл. 2, часть респондентов в связи со стигмой категории «ВИЧ-инфицированный наркоман» ощущала различные варианты стигматизирующего воздействия со стороны медперсонала.

Проблемы, с которыми чаще всего сталкиваются в повседневной жизни ВИПН, по степени релевантности распределились следующим образом: проблемы с законом, криминальное поведение, заключение в тюрьму – 73,7%; стигматизация, страх подвергнуться дискриминации (из-за пристрастия к наркотикам, ВИЧ) – 59,2%; социальная нестабильность – 58,2%; пониженное настроение, депрессия, тревожные расстройства, страх, нарушение сна – 56,3%; безработица – 53,9%; разлад в семейной и общественной жизни – 49,3%; отсутствие понимания с

медперсоналом – 32,8%; нищета – 31,5%; нарушение прав человека – 23,9%; ограниченный доступ к медицинским услугам – 21,6%; низкий социальный уровень, жизнь за гранью общепринятых социальных и экономических норм – 10,3%; бездомность – 6,1%. В конечном итоге, реакцией ВИПН на дискриминацию со стороны общества и проявления стигматизации является формирование у ВИПН самостигматизации, снижающей приверженность к терапии.

Образ жизни, отсутствие социальной стабильности могут усложнить соблюдение ВИПН приверженности к лечению [13]. Основные проблемы, которые возникли в повседневной жизни ВИПН в результате ВИЧ-инфицирования, представлены в таблице 3.



Влияние ВИЧ-инфицирования на повседневную жизнь ВИПН

№	Проблемы	Абс./%
1.	В семейных отношениях	106/49,7
2.	В получении адекватной медицинской помощи	103/48,4
3.	Жилищные и финансовые проблемы (долги, квартплата)	100/46,9
4.	Общение с лицами криминального/асоциального поведения	93/43,6
5.	Усиление тяги к наркотикам, другим ПАВ	87/40,8
6.	Перемена места работы, повышенный риск ее утраты, отсутствие занятости	83/38,9
7.	Неспособность создать семью, иметь детей	78/36,6
8.	Отсутствие свободы выбора, ощущение потери своего места в обществе	70/32,8
9.	Смена привычного образа жизни, социальной активности	53/24,8
10.	Вынужденная социальная изоляция, потеря привычного круга общения, друзей	47/22,1
11.	Страх утраты здоровья, жизни, вынуждающий менее частый прием вплоть до отказа от потребления наркотиков	28/13,1
12.	Неполноценное питание, негигиенический образ жизни	25/11,7
13.	Отсутствие жилья, регистрации по месту жительства, полу-, нелегальное существование	24/11,3
14.	Отсутствие возможности получить должное образование	14/6,6
15.	Утрата документов	13/6,1

Как видно из табл. 3, ВИПН больше всего проблем испытывали в семейных отношениях, получении адекватной медицинской помощи, жилищной и финансовой сферах, в необходимости общения с лицами криминального/асоциального поведения, в усилении тяги к наркотикам и другим ПАВ (в том числе, из-за дискриминации, различных социальных проблем), повышенного риска утраты работы, неспособности создать семью, ощущении потери своего места в обществе и т.д.

Уровень приверженности у ВИПН определяется совокупностью действия многих факторов, среди которых определенное значение имеют наличие сочетанной патологии у ПИН, побочные эффекты терапии, а также специфика оказания медицинской помощи [14]. По мнению 68,1% респондентов, основной причиной отказа от лечения является необходимость постоянного потребления наркотиков; 52,1% – побочные эффекты антиретровирусных препаратов (АРП); 50,7% – сопутствующие психические расстройства; 49,7% – стигматизация в учреждениях здравоохранения, негативное впечатление от медобслуживания, недоброжелательное отношение медперсонала; 48,4% – отсутствие мотивации, жизненных перспектив; 34,3% – общественное осуждение, дискриминация; 33,8% – низкое качество медицинских услуг, недостаточная доступность и удобства наркологической службы;

28,2% – употребление алкоголя; 27,7% – убежденность медперсонала о неспособности пациентов соблюдать режим антиретровирусной терапии (АРТ); 27,2% – малая эффективность АРТ; 25,4% – серьезные жизненные проблемы, кризис; 24,4% – безработица; 15,0% – бездомность, отсутствие семейной и общественной поддержки; 12,7% – отсутствие преемственности в предоставлении медицинской помощи; 8,4% – отсутствие должной координации в работе медицинских и социальных служб или ее отсутствие.

Одним из факторов, формирующих отношение ВИПН в соблюдении режима лечения, являются проблемы, с которыми сталкиваются пациенты при проведении АРТ [8]. Больше половины респондентов (52,6%) отметили, что неспособны соблюдать режим АРТ. Наиболее частыми проблемами при проведении АРТ, по мнению 52,1% опрошенных, являются побочные эффекты АРП; 48,4% – необходимость приема лекарств в строго определенные часы, не допуская пропусков. На малую эффективность АРТ указали 27,2% ВИПН, снижение физической активности отметили 22,1%; психофизическую усталость от вынужденного регулярного приема препаратов – 15,9%; необходимость пищевых ограничений – 4,7%; инвалидность – 2,8%; ощущение специфического лекарственного запаха своего тела, отвращения к нему – 0,9%. Борьбу с



болью, астенией, другими симптомами отметили 7,9% респондентов. На осознание приближения терминальной стадии, смерти указали 4,2% ВИПН. Появление видимых дефектов внешности вследствие заболевания отметили 3,8% опрошенных.

Интеграция между государственными службами по контролю за наркозависимостью и ВИЧ-инфекцией, органами социальной защиты населения и лечебными программами, имеющими доступ к группе ВИПН, ориентированность на пациента, помощь в решении его медико-социальных проблем, сопровождение на этапах диагностики и лечения являются условием для эффективного решения задач по оказанию помощи ВИПН [15].

По мнению 71,8% опрошенных медицинская помощь должна быть бесплатной; 69,9% – доступной; 54,5% – дружественной, предоставляться без осуждения, непредвзято настроенным медперсоналом; 30,9% – удовлетворяющей индивидуальным потребностям; 24,4% – непрерывной с взаимодействием между медицинскими учреждениями и социальными службами. При этом, наиболее эффективными методами оказания помощи 57,3% респондентов считают лечение наркозависимости; 37,6% – проведение АРТ; 33,3% – благоприятная государственная и правовая политика; 29,1% – предоставление информации, способной изменить поведение, снизить риски; 28,6% – помощь бывших ПИН; 28,2% – обеспечение доступности игл, шприцев; 27,7% – консультирование и тестирование на

ВИЧ; 23,0% – распространение презервативов; 11,7% – лечение половых инфекций.

Высокая противоправная активность среди ПИН оказывает влияние на приверженность к лечению [16]. Так, на учете в инспекции по делам несовершеннолетних состояли 27,7% ВИПН; 61,9% респондентов отбывали наказание; 6,6% – имели условный срок; 70,9% – повторную судимость. Причиной судимости, как отметили 64,6% опрошенных, были преступления, связанные незаконным оборотом наркотиков; 14,6% – корыстные и имущественные преступления (кражи магазинные ночные, автомобильные, поджоги); 5,2% – насильственные действия, преступление против личности (ограбление, нападение, изнасилование); 4,2% – другие (мошенничество, подделка документов и др.). В большинстве случаев, преступления совершались многократно, повторно: 2 раза – 3,8% случаев; 3 – 11,7% случаев; 4 – 29,6% случаев; 5 – 22,5% случаев; 6 – 8,9% случаев; 7 – 5,2% случаев; 8 раз – 2,3% случаев. Средний возраст совершения первого правонарушения составил  $15,9 \pm 0,51$  лет.

Следовательно, общественная опасность ВИПН проявлялась криминальной и некриминальной формами общественно опасного поведения, при которых основной направленностью противоправной активности ВИПН является незаконный оборот наркотиков. Совершение противоправных действий ВИПН в зависимости от состояний, в которых они находились, представлены на рис. 2.

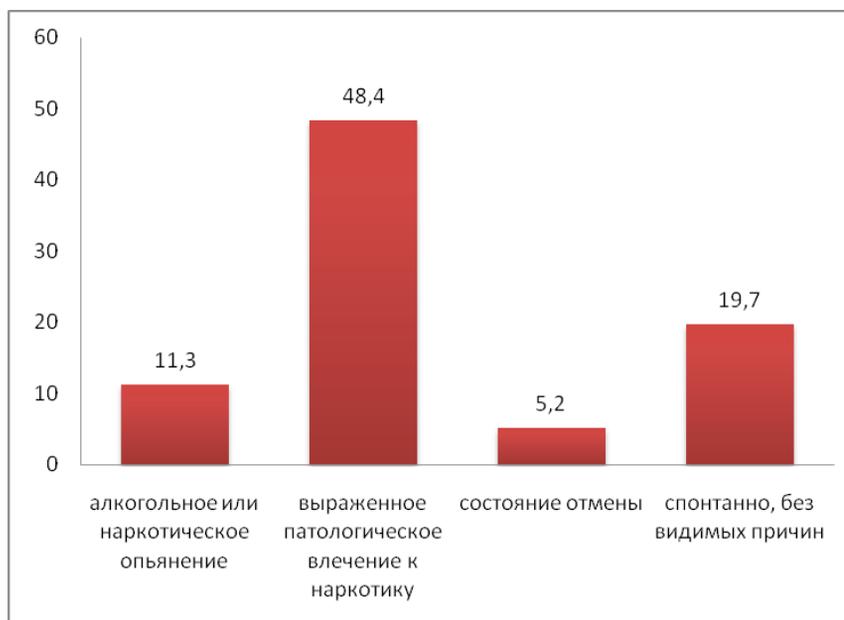


Рис. 2 Состояния ВИПН, при которых совершены противоправные действия.

Как видно из рис. 2, в большинстве случаев, по мнению ВИПН, противоправные действия совершены ими в состоянии выраженного патологического влечения к наркотику или в состоянии алкогольного (наркотического) опьянения. Таким образом, реализация противоправных действий осуществляется ВИПН в определенных наркологических состояниях, что указывает на

необходимость проведения лечебных мероприятий для профилактики повторной противоправной деятельности ВИПН.

Игнорирование общепризнанных норм общежития, оппозиционная манера поведения до 18-летнего возраста наблюдалась у 44,6% ВИПН; в виде пренебрежительного отношения к лицам ближайшего окружения



– у 25,4%; внешне обвиняющих форм реагирования в конфликтных ситуациях – 15,5%; преднамеренного нанесения повреждений непосредственно источнику-раздражителю – 15,0%; brutальных аффективных реакций на конфликтные ситуации с порчей имущества – 7,0%; преднамеренного нанесения повреждений близким, знакомым и незнакомым – 3,3%.

Хаотичный образ жизни многих ПИН, выраженная зависимость от ПАВ с доминированием рискованных форм инъекционного и полового поведения способствуют снижению приверженности к терапии и уменьшают эффективность лечения наркозависимости и ВИЧ-инфекции [12].

Оценка риска инъекционного поведения ВИПН показала, что в течение месяца перед исследованием 26,7% респондентов вводили себе наркотик, приготовленный другим человеком, который сделал себе инъекцию или помогал сделать другому; 23,0% – вводили наркотик, приготовленный в ложке, другой емкости для смешивания, которыми пользовался другой человек; 19,7% – шприцем или иглой другого человека; 19,2% – шприцем или иглой, до которых дотрагивался другой человек, сделавший себе инъекцию; 18,3% – отфильтрованный через фильтр, которым уже пользовался другой; 17,8% – приготовленный на воде, которой уже пользовался другой человек; 16,9% – шприцем или иглой после другого человека, который ввел себе часть наркотика из общей емкости; 14,1% – приготовленный сразу после того, как «помогал» другому человеку сделать инъекцию; 13,6% – контактировавший с иглой/шприцем, которым уже пользовался другой человек.

Оценка сексуальной активности ВИПН свидетельствует о том, что половые отношения с женщинами практиковали 61,9% опрошенных, с мужчинами – 26,3%; бисексуальные (с женщинами и мужчинами) – 3,8%; с использованием средств защиты – лишь 14,1% опрошенных. 36,6% опрошенных вступали в сексуальные отношения со случайными партнерами. С целью продажи сексуальных услуг, чтобы заработать деньги на приобретение наркотика – 8,5% респондентов. Кроме того, за последний месяц 28,6% респондентов имели, после инъекции наркотика, незащищенный сексуальный контакт (вагинальный, оральный, анальный) с другим человеком; во время менструации – 9,8%; без использования увлажняющих средств – 20,7%. Контакт с кровью другого человека (при драке, ранении, занятиях спортом, при нанесении татуировки вне косметического салона) или пользование чужими предметами личной гигиены – ножницами, щипцами, пинцетом, расческой, зубной щеткой, лезвием) отметили 11,7% респондентов.

## Заключение

Метод анонимного анкетирования для оценки факторов, влияющих на приверженность к терапии у ВИПН, является высокоинформативным и необходимым для разработки концептуальной модели, на которой должна базироваться планируемая деятельность, направленная на повышение приверженности к лечению у ВИПН.

Структуру концептуальной модели составляют индивидуально-личностные, медицинские, социальные и организационные факторы. К индивидуально-личностным факторам относятся: потребление наркотиков и алкоголя; отсутствие информации; незнание или низкое восприятие риска последствий наркозависимости и ВИЧ; нехватка знаний о возможностях АРТ; сомнения в эффективности лечения наркозависимости и необходимости лечения ВИЧ; тревожные опасения и страх (побочных эффекты АРТ, потери здоровья и благополучия, потери автономии, смерть, страх отторжения, изоляции, маргинализации и дискриминации; потеря работы, занятости; страх юридических последствий – криминальная ответственность, нелегальное потребление наркотиков, ограничение стиля жизни); отсутствие мотивации, жизненных перспектив; жизненные проблемы и кризисы.

Среди медицинских факторов можно выделить: низкую эффективность лечения наркозависимости и ВИЧ; наличие психических расстройств; прерывание, несоблюдение режима АРТ, неправильное использование лекарств; побочные эффекты АРТ; нежелательные взаимодействия лекарственных препаратов, токсичность, гепатотоксичность, наличие сопутствующих заболеваний; отсутствие мониторинга за приемом АРТ и эффективностью лечения наркозависимости; отсутствие мониторинга иммунного статуса (CD4+, вирусная нагрузка).

Социальные факторы представлены отсутствием поддержки (психосоциальной, семейной, общественной), психосоциальными проблемами, безработицей, безработицей, бездомностью, плохим питанием, бедностью, стигматизацией, самостигматизацией, дискриминацией.

К организационным факторам следует отнести отсутствие функционального информационно-образовательного центра по проблемам наркозависимости и ВИЧ-инфекции на базе учреждений здравоохранения, где оказывается специализированная медицинская помощь; низкую осведомленность при оказании медицинской помощи ВИПН врачей психиатров-наркологов в вопросах ВИЧ-инфекции и инфекционистов в вопросах наркозависимости, также среднего и младшего медперсонала в вопросах стигматизации ВИПН; отсутствие должной координации в работе наркологической и инфекционной служб; отсутствие клинического протокола ведения ВИПН, этапности и преемственности при оказании медицинской помощи; низкое качество медицинских услуг и эффективность лечения наркозависимости и ВИЧ-инфекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. // StatusPraesens. Мо-Оказание медицинской помощи пациентам с гепатитом С и сопутствующей ВИЧ-инфекцией / Винсент Сориано [и др.] // AIDS. – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 87-115.
2. Беляева, В.В. Консультирование по вопросам приверженности высокоактивной антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции : методический материал / В.В. Беляева ; Фонд «Российское здравоохранение», Федеральный научно-методический центр профилактики и борьбы со СПИДом Роспотребнадзора РФ. – Москва, 2006. – 42 с.
3. Гиль, А.Ю., Наркотики и ВИЧ-инфекция / А.Ю. Гиль, Т.Н. Ткаченко, К.Д. Данишевский : под ред. Н.А. Крючкова. – М., 2009. – С. 117-123.



4. Сумарокова, М.А. Эпидемиологические и психопатологические аспекты проблемы ВИЧ у потребителей инъекционных наркотиков / М.А. Сумарокова // Наркология. – 2009. – Т. 8, № 10. – С. 75-80.
5. Мирошников, А.Е. Фармакоэпидемиологическое и фармакоэкономическое исследование терапии ВИЧ-инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.06 / А.Е. Мирошников : ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия». – Волгоград, 2011. – 26 с.
6. Лечение потребителей инъекционных наркотиков, живущих с ВИЧ-инфекцией: обзор барьеров и путей их преодоления / Daniel Wolfe [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 355-366.
7. Бююль, А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / А. Бююль, П. Цефель. – СПб., 2002. – 608 с.
8. Плавинский, С. Л. Мероприятия по усилению приверженности терапии. – М., 2007. – 48 с.
9. Mitchell, A.J. Why don't patients take their medicine? Reasons and solutions in psychiatry / A.J. Mitchell, Thomas Selmes // Advances in Psychiatric Treatment. – 2007. – Vol. 13. – P. 336-346.
10. Бикмухаметов, Д. Антиретровирусная терапия: Вопросы приверженности лечению / Д. Бикмухаметов, В. Анохин . Круглый Стол. – 2007. – № 4-5. – С. 100-108.
11. Tuldra, A. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy / A. Tuldra, A.W. Wu // J. Acquir Immune Defic Syndr. – 2002. – Vol. 31, Suppl 3. – P. 154-157.
12. Городнова, М.Ю. Актуальные вопросы психологии приверженности к лечению у наркологических больных и психологии лечебной среды [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России : электрон. науч. журн. – 2012. – Vol. 5, № 16. – URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 08.05.2013).
13. Голощاپов, И. В. Формирование согласия на лечение у больных с зависимостью от алкоголя : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.27 / И.В. Голощاپов // ФГУ «Национальный научный центр наркологии Росздсрава» – М., 2010. – 24 с.
14. HIV-related knowledge and adherence to HAART / L. Weiss [et al.] // AIDS Care. – 2003. – Vol. 15, № 5. – P. 673-679.
15. Разработка и апробация модели медико-социальной помощи наркологическим пациентам с разными уровнями мотивации к лечению и риску ВИЧ-инфицирования в стационаре / Карпец А.В. [и др.] // Вопросы наркологии. – № 1. – 2011. – с.72-80.
16. Карпец, А.В. Партнерская модель медико-социального сопровождения ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков, освободившихся из мест лишения свободы: практический опыт реализации на примере Оренбурга и Оренбургской области. / А.В. Карпец, С.В. Пхиденко, О.В. Маринец : под ред. А.В. Карпец. – Оренбург : Союз, 2010. – 126 с.

ПОСТУПИЛА 11.06.2013



Н.В. Ходарев, Н.Л. Жемчужнова, Е.В. Олемпиева, Н.В. Кузьменко

## ВЛИЯНИЕ ИНФРАКРАСНОЙ САУНЫ НА КИСЛОРОДТРАСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ КРОВИ У ЛИЦ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ

*Медико-санитарная часть УФСБ России по Ростовской области  
Россия, 344082, Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 31.  
E-mail: olempieva@yandex.ru*

Цель: оценка влияния общей инфракрасной сауны на кислородтранспортную функцию крови практически здоровых лиц.

Материалы и методы: проведен анализ показателей газотранспортной функции крови 77 добровольцам до и после курса общего инфракрасного облучения.

Результаты: выявлено, что дозированные тепловые нагрузки носят тренировочный характер и сопровождаются изменением адаптивных реакций. В острый период теплового стресса регистрируется усиление процессов анаэробного гликолиза и гликолитической оксидоредукции. После полного курса процедур отмечается активация кислородного метаболизма и повышение функционально-метаболической активности митохондриальных ферментов лейкоцитов.

Выводы: полученные результаты позволяют рекомендовать данный метод воздействия для специального контингента лиц с целью повышения уровня выносливости и сопротивляемости к гипоксическому фактору в условиях высоких температур.

*Ключевые слова:* общее инфракрасное воздействие, кровь, кислородтранспортная функция.

N. V. Hodarev, N. L. Ghemchyghnova, E. V. Olempieva, N. V. Kusmenko

## THE INFLUENCE OF INFRARED SAUNAS ON OXYGEN-TRANSPORT FUNCTIONS OF BLOOD FOR PERSONS OF DANGEROUS PROFESSIONS

*Hospital medical military Federal Secret Burro  
31, B.Sadovaya st., Rostov-on-Don, 344082, Russia.  
E-mail: olempieva@yandex.ru*

Purpose: it was researched the influence of the general infrared sauna on the oxygen transport function of a blood of practical healthy persons.

Materials and methods: analysis of figures of gasotransport blood functions of 77 volunteers before and after the course of total infrared radiation.

Results: it was revealed that graduated thermal loads have training character and are accompanied by change of adaptive reactions. In the acute period of heart stress is stress processes of anaerobic Glycolysis and glycolythichesis oxidoreducis. After full course of treatment is activated oxygen metabolism and increases functional - metabolic activity mitochondrial enzymes of leucocytes.

Summary: the obtained results are allowed to recommend this method of influence for special contingent of persons with the purpose to increase the level of endurance and resistance the hypoxemic factor at the high temperatures.

*Key words:* total infrared effects, blood, oxygen-transport function.



## Введение

В соответствии с Концепцией восстановительной медицины целью нового профилактического направления в науке и практике здравоохранения является создание системы, обеспечивающей процессы формирования, активного сохранения и восстановления функциональных резервов организма человека, реализацию потенциала здоровья для ведения полноценной производственной, социальной и личной жизни, снижение темпов старения, преждевременной смертности, заболеваемости, инвалидизации населения, увеличение средней продолжительности и качества жизни, улучшение демографической ситуации в стране.

Восстановление профессионального здоровья лиц опасных профессий является на сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем для прикладной восстановительной медицины. Эффективность деятельности специалистов опасных профессий напрямую зависит не только от уровня их профессионализма, но и от способности организма переносить физические и психические нагрузки. Установлено, что любое стрессорное воздействие характеризуется развитием состояния хронического напряжения, существенно ограничивающее адаптационные возможности организма [1].

В этой связи существует острая необходимость создания новых медицинских технологий повышения адаптационного потенциала организма лиц опасных профессий. В настоящее время все более настойчиво проявляется интерес к немедикаментозным методам лечения и реабилитации, которые могут заменить или существенно образом ограничить потребность в лекарственных препаратах и при этом воздействовать на различные стороны патологического процесса, способствовать регуляции нарушенного гомеостаза, улучшению функционального состояния различных органов и систем, активизации защитных сил организма. Одним из таких методов является лечебное применение инфракрасного излучения.

Инфракрасное облучение основано на лечебно-профилактическом применении инфракрасного (ИК) излучения. В зависимости от длины волны выделяют три области инфракрасного излучения: ближняя (0,75–1,5 мкм), средняя (1,5–5,6 мкм) и дальняя (5,6–100 мкм). Ведущим в механизме действия ИК излучения является тепловой эффект, который приводит к повышению температуры кожных покровов на 1–20°C и вызывает местные терморегуляторные реакции поверхностной сосудистой сети [2, 3]. Эти реакции проявляются изменением тонуса капилляров и функциональных свойств термомеханочувствительных афферентных проводников кожи. Сосудистая реакция развивается фазно. Вначале возникает незначительный, кратковременный спазм поверхностных сосудов кожи, впоследствии сменяющийся усилением кровотока и возрастанием объема циркулирующей в тканях крови. В результате возникает гиперемия, проявляющаяся красными пятнами на коже, не имеет четко очерченных границ и исчезает через 20–30 минут после окончания облучения.

Выделяющаяся тепловая энергия ускоряет метаболические процессы в тканях, активизирует миграцию полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоцитов в очаг воспаления в подострую и хроническую стадию. Активация микроциркуляторного русла и повышение проницаемости сосудов способствуют удалению из него продуктов

аутолиза клеток [1]. В результате изменения импульсной активности термомеханочувствительных афферентов кожи развиваются нейрорефлекторные реакции внутренних органов. Они проявляются в расширении сосудов внутренних органов, усилении метаболизма. Кроме того, при общем инфракрасном облучении происходит учащение дыхания (тахипноэ) и активация терморегулирующих центров гипоталамуса [4].

Техническое развитие современной науки привело к недавнему созданию инфракрасных саун, работающих по принципу нагревания глубоких тканей организма в связи с использованием в качестве действующего фактора ИК излучения коротковолнового (0,7–1,4 мкм) диапазона. Начальные попытки использования этих камер в условиях медицинских реабилитационных центров показали их высокую эффективность в реабилитации и профилактике целого ряда заболеваний [3]. В связи с этим число устанавливаемых ИК-камер в государственных и негосударственных лечебных и реабилитационных учреждениях прогрессивно возрастает. Инфракрасная сауна представляет собой кабину, отделанную снаружи и внутри деревом, внешним видом напоминающую классическую финскую сауну. Благодаря этому сходству, в Америке и Европе их называют инфракрасными саунами.

Учитывая высокую эффективность этого вида медицинских технологий остро стоит вопрос о молекулярных механизмах формирования у практически здоровых лиц адаптационных реакций и изменении гомеостатических параметров на дозированное температурное воздействие. Очевидно, изменение температурного режима сопровождается переходом функционирования гомеостатических систем на новый уровень метаболического обеспечения.

Цель исследования - оценка влияния общего инфракрасного воздействия на газотранспортную функцию крови практически здоровых добровольцев.

## Материалы и методы

Было проведено исследование на условно здоровых добровольцах-мужчинах в возрасте от 24 до 33 лет. Для достижения поставленной цели были выделены 2 группы обследуемых лиц. Контрольную группу составили 40 практически здоровых добровольцев. В клиническую группу вошли 37 добровольцев того же возраста, которым проводился курс физиотерапевтического воздействия в виде инфракрасной сауны. Инфракрасное воздействие осуществлялось в двухместной инфракрасной кабине, оборудованной излучателями IRS3 EOS (производство Германии), при температуре +55–60°C, относительной влажности 70–75%, длительности экспозиции не менее 30 мин, через день, общее количество процедур 10. Группы обследуемых были сформированы согласно правилам проведения клинических испытаний (GSP), после получения информированного согласия. Клинические исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией. Забор крови осуществлялся на 1 и 10 сутки от начала воздействия.

Материалом для исследования выбраны эритроциты и суспензия митохондрий лейкоцитов венозной крови, взятые натощак из локтевой вены. Для достижения поставленной цели в эритроцитах венозной крови определяли концентрацию 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) неэнзиматическим методом по Dysse в описании Лугановой



И.С. [5], пировиноградной кислоты (ПВК) по Бабаскину М.П. [6], молочной кислоты по Меньшикову В.В. [7]. Активность цитохромоксидазы (ЦХО) плазмы по Кривенковой Р.С. [8] и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по методу Микашинович З.И. [9]. Для определения активности СДГ и ЦХО использовали суспензию митохондрий (400-500 мг белка в 0,2 мл суспензии). Митохондрии клеток выделяли дифференциальным центрифугированием после гомогенизации на холоду в солевом растворе (0,15 М KCl и 10 мМ трис-HCl). Для удаления ядерной фракции гомогенаты центрифугировали 15 мин при 640 g. Фракцию митохондрий выделяли в течение 25 мин при 20000 g с двукратным промыванием средой выделения. Статистическую обработку полученных данных проводили согласно общепринятым методам с определением средней арифметической, ошибки средней с использованием программы STADIA версия 6.0 [10]. О достоверности показателей контрольной и клинических групп судили по величине t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования нами установлено, что в первые сутки имеет место максимальный рост концентрации аллостерического модулятора сродства гемоглобина к кислороду – концентрация 2,3-ДФГ увеличивается на 267,1% ( $p < 0,01$ ) относительно контроля. В ходе дальнейших исследований отмечается менее выраженное по сравнению с первыми сутками увеличение концентрации данного метаболита. Так, к 10 суткам имеет место рост 2,3-ДФГ на 63,64% ( $p < 0,05$ ) относительно той же группы. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной гипоксии, более значимой в первые сутки, что может быть проявлением компенсаторно-приспособительной реакции, направленной на стимуляцию процессов снижения сродства гемоглобина к кислороду. Данные изменения способствуют улучшению доставки кислорода

к органам, тканям и служат экстренным «аварийным» механизмом адаптации к гипоксии. Такой характер изменения уровня 2,3-ДФГ является выражением «надёжности» адаптационных механизмов, связанных с повышением эффективности функции системы транспорта и утилизации кислорода, а также гарантом сохранения структурно-функциональной целостности эритроцитов [3].

Способность клеток утилизировать доставляемый молекулярный кислород оценивали по изменению количества субстратов углеводного обмена в эритроцитах, что может быть использовано для оценки устойчивости организма к высоким температурам. В частности, отмечается незначительное увеличение концентрации ПВК на 19,13% ( $p < 0,05$ ) в первые сутки воздействия, при одновременном более значимом росте концентрации молочной кислоты на 58,72% ( $p < 0,05$ ) относительно контрольной группы. Необходимо отметить, что наличие ярко выраженного лактоацидоза может быть результатом усиления гликолитической оксидоредукции. Описываемый характер изменения метаболизма эритроцитов в первые сутки ИК воздействия является компенсаторно-приспособительным механизмом, так как рост количества 2,3-ДФГ в сочетании с выраженным метаболическим лактоацидозом, безусловно направлены на стимуляцию процессов диссоциации оксигемоглобина. Очевидно, физиологическое значение возникающего метаболического лактатацидоза и усиление гликолитической оксидоредукции сводится к тому, что включается эффект Бора, позволяющий дополнительно регулировать сродство гемоглобина к кислороду в условиях выраженной гипоксии.

К концу лечения статистически значимых отличий концентрации ПВК не зарегистрировано, тогда как концентрация молочной кислоты достоверно уменьшилась на 18,04% ( $p < 0,05$ ) относительно той же группы (таблица 1). Очевидно, что по мере тренировочного воздействия высоких температур имеет место уменьшение гипоксии, что документируется менее выраженным ростом концентрации аллостерического модулятора сродства гемоглобина к кислороду.

Таблица 1

### Параметры кислородтранспортной функции крови и ферментов дыхательной цепи переноса электронов добровольцев до и после общего инфракрасного воздействия (M±X)

Показатель	Контрольная группа (до воздействия), n=40.	Клиническая группа (после воздействия), n=37.	
		1-е сутки	10-е сутки
Дизайн исследования		1-е сутки	10-е сутки
Концентрация 2,3-дифосфоглицерата, моль/л	4,62±0,185	16,96±0,678**	7,56±0,151*
Концентрация пировиноградной кислоты, ммоль/л	0,366±0,011	0,436±0,013*	0,379±0,015
Концентрация молочной кислоты, ммоль/л	3,27±0,065	5,19±0,208*	2,68±0,081*
Коэффициент лактат/пируват, усл.ед	8,93±0,267	11,90±0,357*	7,07±0,141*
Активность цитохромоксидазы, мкмоль/мг час	81,17±4,06	90,19±1,80*	79,01±1,57
Активность сукцинатдегидрогеназы, нмоль/мг час	348,53±6,97	533,10±10,66*	855,44±34,22*

Примечание. Достоверные различия соответствующих показателей относительно контрольной группы, до и после лечения: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ .



Известно, что степень выраженности тканевой гипоксии отражает коэффициент лактат/пируват. При оценке данного параметра в первые сутки после ИК воздействия было зарегистрировано его достоверное увеличение на 33,26% ( $p < 0,05$ ). Полученный фактический материал является документальным свидетельством наличия субкомпенсированной тканевой гипоксии у практически здоровых добровольцев уже после проведения первой процедуры. Важно указать, что к концу полного курса физиотерапевтического воздействия отмечается достоверное уменьшение признаков гипоксии на фоне активации аэробного метаболизма, что сопровождается снижением коэффициента лактат/пируват на 20,83% ( $p < 0,05$ ) относительно контрольной группы.

Процесс длительной адаптации к гипоксии сопровождается переходом на экономный режим энергетического обмена, характеризующийся изменением кинетических параметров митохондриальных ферментов, изменением популяции митохондрий, ремоделированием сосудов, увеличением скорости гликолиза. Поскольку снабжение митохондрий кислородом является лимитирующим звеном в процессах теплопродукции, то для поддержания адекватной терморегуляции организма в условиях высокотемпературного воздействия важное значение приобретает активация анаэробного распада глюкозы. Следствием нарушенного снабжения тканей и органов кислородом является дисфункция митохондрий, для которой характерна последовательность фазных изменений активности митохондриальных ферментных комплексов, приводящая к подавлению процессов аэробного синтеза энергии, энергозависимых функций и метаболизма клетки. Митохондриальные нарушения при гипоксии коррелируют с фазными изменениями концентрации различных митохондриальных и немитохондриальных компонентов, которые предшествуют многим функционально-метаболическим нарушениям жизнедеятельности клеток. По-видимому, формирующийся после первой процедуры метаболический ацидоз нарушает работу основного пути выведения кальция, что приводит к перегрузке митохондрий кальцием, снижению трансмембранного электрохимического градиента внутренней мембраны митохондрий и, как следствие, уменьшению синтеза АТФ.

Для оценки уровня компенсации гипоксии исследовали активность СДГ – второго комплекса и ЦХО – терминального участка митохондриальной дыхательной цепи переноса электронов. В ходе работы было установлено, что активность СДГ в первые сутки воздействия увеличилась на 52,96% ( $p < 0,05$ ) относительно контрольной группы. При этом активность ЦХО незначительно превышала показатели контрольной группы – на 11,12% ( $p < 0,05$ ). Очевидно, что в первые сутки отмечается формирование неспецифической защитной реакции неадаптированных к гипоксии клеток в виде более значимой активации начального участка дыхательной цепи переноса электронов. Неравнозначное повышение активности СДГ может указывать на монополизацию цепи переноса электронов сукцинатом и, как правило, является механизмом срочной адаптации к недостатку кислорода. К 10 суткам зарегистрировано более выраженное увеличение активности СДГ на 145,44% ( $p < 0,05$ ) на фоне отсутствия достоверных изменений активности ЦХО. Такие изменения свидетельствуют о закреплении данной адаптивной реакции клеток крови и повышении их функционально-метаболической активности.

### Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о том, что в первые сутки после ИК воздействия имеет место развитие острого «теплого» стресса, который сопровождается развитием тканевой гипоксии, что приводит к стимуляции адаптивных реакций, направленных на усиление процессов анаэробного гликолиза и гликолитической оксидоредукции. После полного курса процедур отмечается перестройка кислородного метаболизма в виде усиления процессов аэробного гликолиза в эритроцитах и повышение функционально-метаболической активности митохондриальных ферментов лейкоцитов. Полученные результаты позволяют рекомендовать данный метод воздействия для специального контингента лиц с целью повышения уровня выносливости и сопротивляемости к гипоксическому фактору в условиях высоких температур, так как дозозависимый тепловой стресс носит тренировочный характер не только для органов и систем, но и для клеток крови.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чвырев В.Г., Ажаев А.Н., Новожилов Г.Н. Тепловой стресс. – М.: Медицина, 2000. – 296 с.
2. Валеев Р.Э. Медицинская реабилитация лиц опасных профессий при дорсопатиях и миофасциальном синдроме: автор. дис...к.м.н. – М., 2010. – 24 с.
3. Ходарев Н.В., Жемчужнова Н.Л., Олемпиева Е.В. и др. Воздействие инфракрасной сауны на механизмы клеточной адаптации у лиц опасных профессий // Материалы конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО РостГМУ, 2012. – С. 109-112.
4. Валеев Р.Э., Миненко И.А., Беспалова Е.А. Лечение посттравматического стресса у лиц опасных профессий методами интегративной медицины // Сборник материалов V Международного форума «Интегративная медицина». – М., 2012. – С. 35-41.
5. Луганова И.С., Блинов М.Н. Определение 2,3-ДФГ неэнзиматическим методом и АТФ в эритроцитах больных хроническим лимфолейкозом // Лабораторное дело. – 1975. – № 7. – С. 652-654.
6. Бабаскин М.П. Способ определения пировиноградной кислоты в крови. А.С. №877436. СССР: Заявка 13.02.80, №2877502/28-13, опубликовано 30.10.81. МКИ G №33/52.
7. Меньшиков В.В. Справочник. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 240 с.
8. Кривченкова Р.С. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.
9. Микашинович З.И., Олемпиева Е.В., Шлык С.В. и др. Метаболические аспекты внутриутробной гипоксии плода при сердечно-сосудистой патологии у беременных. – Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО «РостГМУ Росздрава», 2008. – 158 с.
10. Кулайчев А.П. Методы и средства комплексного анализа данных – М.: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2006. – 512 с.



Л.А. Шовкун, Н.Э. Романцева, Е.Д. Кампос

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ НА ЮГЕ РОССИИ, ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*Ростовский государственный медицинский университет, кафедра туберкулеза  
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.  
E-mail: lshovkun@mail.ru*

Цель: явилась оценка эпидемической ситуации по туберкулезу на Юге России: в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах; выявление основных проблем; определение приоритетных направлений организации борьбы с туберкулезом.

Материалы и методы: проведен сравнительный ретроспективный анализ основных эпидемических показателей по туберкулезу в субъектах ЮФО и СКФО за период 2005 – 2011 гг.

Результаты: за период с 2005 г. по 2011 г. эпидемическая ситуация на Юге России улучшилась, что подтверждается снижением показателей заболеваемости, болезненности и смертности от туберкулеза. Основными проблемами в настоящее время являются недостаточный охват населения профилактическими обследованиями на туберкулез и исследованиями на лекарственную устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам, а также недостаточная обеспеченность фтизиатрической службы диагностическим оборудованием.

Заключение: приоритетными направлениями организации борьбы с туберкулезом на Юге России являются улучшение качества раннего выявления и диагностики туберкулеза с применением препарата Диаскинтест® и профилактической флюорографии; обеспечение противотуберкулезных учреждений аппаратами Bactec для экспресс-диагностики туберкулеза и определения лекарственной устойчивости МБТ.

*Ключевые слова:* туберкулез, эпидемическая ситуация, лекарственная устойчивость.

L.A. Shovkun, N.E. Romantseva, E.D. Campos

## CURRENT PROBLEMS TUBERCULOSIS EPIDEMIC SITUATION IN SOUTHERN RUSSIA, TRENDS AND PROSPECTS

*Rostov State Medical University,  
Department of Tuberculosis  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: lshovkun@mail.ru*

Purpose: the estimation of an epidemic situation on a tuberculosis in the south of Russia: in Southern and North Caucasian federal districts; revealing of the basic problems; definition of priority directions of the organization of struggle against a tuberculosis.

Materials and methods: the comparative retrospective analysis of the basic epidemic parameters on a tuberculosis in subjects SFD and NCFD for the period 2005 – is lead(carried out) 2011.

Results: for the period since 2005 on 2011 the epidemic situation in the south of Russia has improved, that proves to be true decrease(reduction) in parameters of disease, morbidity and death rate from a tuberculosis. The basic problems now are insufficient scope of the population by preventive inspections on a tuberculosis and researches on medicinal stability MBT to antitubercular preparations, and also insufficient security фтизиатрической services the diagnostic equipment.

Summary: Priority directions of the organization of struggle against a tuberculosis in the south of Russia are improvement of quality of early revealing and diagnostics of a tuberculosis with application of preparation Diaskintest® and preventive photoroentgenography; maintenance of antitubercular establishments with devices Bactec for express train - diagnostics of a tuberculosis and definition of medicinal stability MBT.

*Key words:* a tuberculosis, an epidemic situation, medicinal stability.



### Введение

По данным ВОЗ, наиболее серьезной проблемой общественного здравоохранения в настоящее время является туберкулез. В странах Европейского региона ежегодно регистрируют около 500 тыс. новых случаев туберкулеза и более 70 тыс. умерших от туберкулеза. [1]. Российская Федерация занимает 12-е место среди 22 стран мира с наибольшей распространенностью туберкулеза [1,2]. По данным Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, в 2010 году ежедневно регистрировалось 320 новых случаев заболевания туберкулезом и 72 смерти от туберкулеза. Пик заболеваемости и смертности от туберкулеза пришелся на 2000 год. К настоящему времени за счет большого внимания со стороны государства к этой проблеме удалось достичь значимого снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза. В основе достигнутых результатов лежит системный подход, включающий мероприятия, как по предупреждению распространения туберкулеза, так и по его своевременной диагностике и лечению. Создана и совершенствуется законодательная и нормативная правовая база, включающая ряд федеральных законов и постановлений Правительства РФ. По данным Минздравсоцразвития РФ, в 2010 году заболеваемость туберкулезом снизилась по сравнению с 2009 годом на 6,3%, а смертность от туберкулеза – на 8,8%. Показатель заболеваемости составил 77,4 на 100 тыс. населения, смертности – 15,4 на 100 тыс. населения. Национальный проект «Здоровье» с 2010 года дополнен новым приоритетом, направленным на снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. Расходы Федерального бюджета на борьбу с туберкулезом составили более 9,1 млрд. рублей в 2011 году и около 8,3 млрд. рублей в 2012 году. Распоряжением Правительства РФ № 2511-р от 24 декабря 2012 года утверждена «Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации», которая определяет цели, задачи, основные направления развития здравоохранения и мероприятия, механизмы их реали-

зации и финансовое обеспечение [3]. Непосредственным результатом реализации государственной программы в сфере борьбы с туберкулезом станет снижение смертности от туберкулеза до 11,2 на 100 тыс. населения в 2020 году, а также снижение заболеваемости туберкулезом до 51,9 на 100 тыс. нас. в 2016 году и до 35,0 на 100 тыс. нас. в 2020 году.

Цель исследования: анализ эпидемической ситуации по туберкулезу на Юге России: в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах; выявление основных проблем; определение приоритетных направлений организации борьбы с туберкулезом.

### Материалы и методы

Проведен сравнительный ретроспективный анализ основных эпидемических показателей по туберкулезу в субъектах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов на основании статистической документации за период 2005 – 2011 гг.

### Результаты и обсуждение

При анализе эпидемических показателей установлено, что ситуация по туберкулезу на Юге России за период с 2005 года по 2011 год несколько улучшилась. Показатель заболеваемости туберкулезом взрослого населения в 2011 г. в ЮФО составил 65,2 на 100 тыс. нас., в СКФО – 49,9 на 100 тыс. нас. Эти показатели снизились в сравнении с 2010 г. и ниже средних показателей по Российской Федерации (рис.1).

За период с 2005 по 2011 г. заболеваемость туберкулезом взрослого населения снизилась во всех субъектах ЮФО и СКФО, за исключением республики Ингушетия. Показатели заболеваемости в республиках Дагестан (39,4 на 100 тыс. нас.) и Кабардино-Балкария (35,7 на 100 тыс. нас.) в настоящее время ниже эпидемического порога (40 на 100 тыс.).

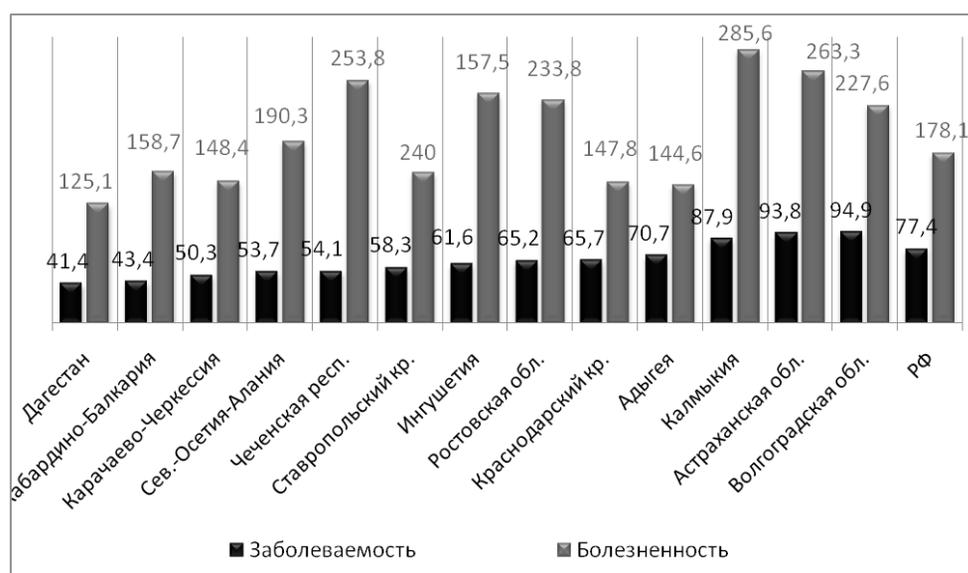


Рис. 1. Показатели заболеваемости и болезненности туберкулезом в субъектах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов в 2011 году.



Высокая заболеваемость туберкулезом сохраняется в Астраханской области, в Чеченской республике и республике Калмыкия (75,3; 70,5 и 76,8 на 100 тыс. нас. соответственно).

Однако снижение показателей заболеваемости туберкулезом в некоторых субъектах связано с недостаточным охватом населения флюорографическим обследованием,

которое является основным методом раннего выявления туберкулеза у взрослых. Так охват населения флюорографическим обследованием в республике Адыгея составил 53,4%, в республике Калмыкия – 54,5%, в Ростовской области – 57,5%, в Волгоградской области – 53,5%, в Кабардино-Балкарской республике – 41,1%.

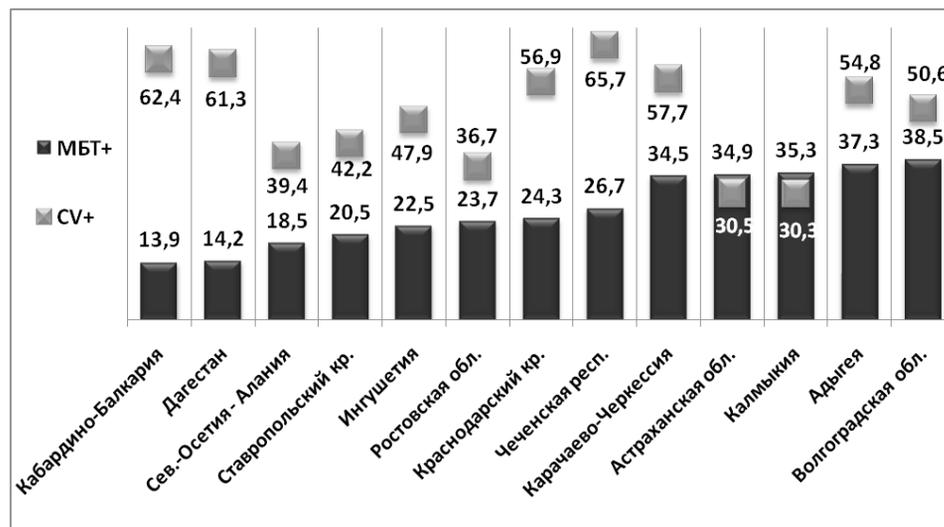


Рис. 2. Заболеваемость бацилярными формами (на 100 тыс. нас.) и удельный вес впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в фазе распада (%) в субъектах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов в 2011 году.

Особую опасность в эпидемическом отношении представляют больные с бактериовыделением. Заболеваемость бацилярными формами на Юге России варьирует от 13,9 на 100 тыс. нас. в Кабардино-Балкарской республике до 38,5 на 100 тыс. нас. в Волгоградской области (рис. 2). Повышение данного показателя отмечено в Астраханской и Волгоградской обл., в республике Калмыкия и Карачаево-Черкесской республике. Однако низкий уровень заболеваемости бацилярными формами туберкулеза в республиках Дагестан (13,7 на 100 тыс. нас.), Ингушетия (21,8 на 100 тыс. нас.), Кабардино-Балкария (11,3 на 100 тыс. нас.), Северная Осетия-Алания (17,4 на 100 тыс. нас.) свидетельствует о недостаточном применении микробиологических и молекулярно-генетических методов в выявлении туберкулеза. Так в республике Дагестан число посевов мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) на 1 активного больного составляет 0,5, в республиках Ингушетия – 12, РСО-Алания – 3. Данные по Кабардино-Балкарии не представлены, но общее число посевов мокроты на МБТ в республике достаточно низкое – 9494 в 2011 г.

Организацию раннего выявления туберкулеза характеризует удельный вес впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в фазе распада (рис.2). Во всех субъектах ЮФО и СКФО за период с 2005 по 2011 гг. выявлено снижение данного показателя в структуре заболеваемости. Наиболее низкие показатели отмечены в республике Калмыкия (30,3%), в Астраханской (30,5%) и Ростовской областях (36,7%). Однако, в республике Калмыкия, с учетом низкого охвата (54,5%) населения Ф-графическим обследованием, можно говорить о недостаточном выявлении туберкулеза. О поздней диагностике туберкулеза свидетельствуют высокие показатели удельного веса деструктивных

форм туберкулеза в республиках Дагестан (61,3%), Кабардино-Балкария (62,4%) и Чеченской республике (65,7%).

Несмотря на то, что заболеваемость туберкулезом детей с 2005 г. по 2011 г. в большей части субъектов снизилась (рис. 3) и благоприятная ситуация наблюдается в республиках Адыгея, Дагестан и Карачаево-Черкесии (2,7; 7,1; 6,5 на 100 тыс. дет. нас. соответственно). Отмечен рост детской заболеваемости туберкулезом в Астраханской - 34,7, в Волгоградской - 11,7, в Ростовской областях - 20,9, в республике Кабардино-Балкария - 9,1, в Краснодарском крае - 13,2 на 100 тыс. дет. нас. Следует отметить, что данная ситуация может быть связана не с ухудшением эпидемической ситуации по туберкулезу среди детского населения, а обусловлена улучшением качества раннего выявления и диагностики туберкулеза в связи с применением новой кожной пробы с препаратом Диаскинтест.

Обращает на себя внимание низкий уровень охвата детей туберкулинодиагностикой в Кабардино-Балкарской республике (76,6%) и Чеченской республике (70%). С недостаточным обследованием детей иммунологическими пробами (реакция Манту и Диаскинтест) может быть связано недостаточное выявление туберкулеза у детей.

Известно, что прогностически неблагоприятным признаком для заболеваемости туберкулезом взрослого населения является высокая заболеваемость среди подростков. Особую тревогу вызывает значительный рост заболеваемости туберкулезом подростков в республиках Адыгеи (44,5), Ингушетии (57,7), в Чеченской (64,1 на 100 тыс. подр. нас.). Наиболее высокий показатель подростковой заболеваемости туберкулезом (рис.2) отмечен в республике Калмыкия (85,7 на 100 тыс. подр. нас.), при этом значительный рост показателя наблюдается в 2011 г., при общей тенденции к его снижению за период 2005 – 2011 гг.

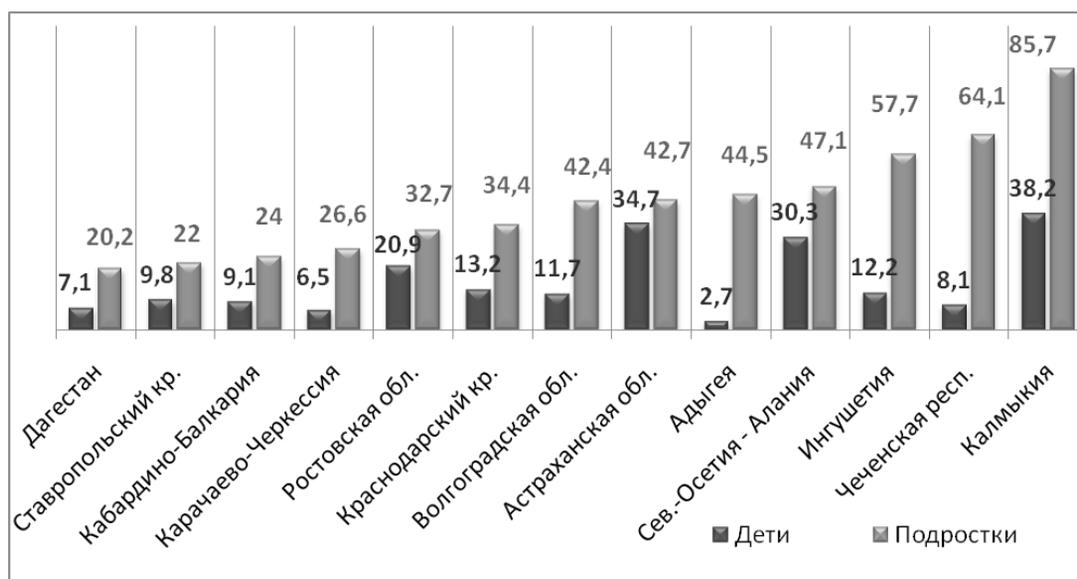


Рис. 3. Показатели заболеваемости туберкулезом детей и подростков в субъектах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов в 2011 году.

Одним из важных и информативных показателей для оценки эпидемической ситуации является показатель смертности от туберкулеза. За исследуемый период показатель смертности снизился почти во всех субъектах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, за исключением Астраханской области и республики Калмыкия. В 2011 году наибольшие показатели смертности отмечены в республиках Адыгея (18,2 на 100 тыс. нас.), Калмыкия (18,0 на 100 тыс. нас.), Астраханской области (18,6 на 100 тыс. нас.), в Ростовской области (16,1 на 100 тыс. нас.) и Чеченской республике (15,6 на 100 тыс. нас.).

Высокий показатель смертности от туберкулеза обусловлен несвоевременным обращением граждан за медицинской помощью, нерегулярным обследованием пациентов из групп повышенного риска в общей лечебной сети и низкой периодичностью профилактического флюорографического обследования населения на туберкулез. Это приводит к выявлению у впервые выявленных больных распространенных, запущенных форм туберкулеза с множественными деструкциями и бактериовыделением. До установления диагноза такие пациенты представляют серьезную эпидемическую опасность и способствуют распространению туберкулезной инфекции. Отсутствие настороженности врачей общей лечебной сети в отношении туберкулеза приводит к тому, что заболевание остается нераспознанным и диагноз туберкулез устанавливается слишком поздно, а в части случаев посмертно. Такие больные при отсутствии противотуберкулезной терапии инфицируют микобактериями туберкулеза до 40 – 50 человек в год.

В некоторых субъектах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов высокий удельный вес умерших, не состоящих на учете противотуберкулезных учреждений. Так, например, в Волгоградской области в 2011 г. около одной трети, умерших от туберкулеза, пациентов не состояли на учете в противотуберкулезных учреждениях (31,5% от всех умерших от туберкулеза в 2011 г.). В республике Адыгея этот показатель составил в 2011 году 15,0%, в Краснодарском крае – 26,5%.

Низкие показатели смертности от туберкулеза зафиксированы в республиках Дагестан (6,6 на 100 тыс. нас.), Кабардино-Балкария (8,5 на 100 тыс. нас.) и Карачаево-Черкессия (7,1 на 100 тыс. нас.). Однако в этих же субъектах показатели заболеваемости, болезненности и охват профилактическими обследованиями также низкие, что свидетельствует о недостаточном выявлении больных туберкулезом. Кроме того, часть умерших не подвергаются вскрытию, что отражается на достоверности показателей.

Выраженное влияние на показатель смертности населения от туберкулеза оказывает своевременное его выявление путем максимального охвата профилактическими обследованиями всеми методами и, особенно, методом массовой скрининговой флюорографии. Кроме того, на показатель смертности заметное влияние оказывают показатели, характеризующие эффективность противотуберкулезной терапии – закрытие полостей распада, абациллирование, достижение клинического излечения. Контроль качества эффективности лечения – одно из наиболее важных направлений контроля эпидемической ситуации по туберкулезу.

Несмотря на общую тенденцию, за период с 2005 по 2011 г.г., к повышению показателей эффективности лечения, в некоторых субъектах они остаются достаточно низкими. Так в 2011 г. показатель абациллирования впервые выявленных больных составил в республике Калмыкия – 41,0%, в Карачаево-Черкессии – 41,0% и в Чеченской республике – 31,5%. Этому соответствует высокая распространенность туберкулеза в данных республиках. Хорошие показатели абациллирования в Ставропольском крае (89,8%), Ростовской (87,7%) и Волгоградской областях (79,6%). В этих же субъектах высокие показатели закрытия полостей распада у впервые выявленных больных: в Волгоградской области – 71,3%, Ставропольском крае – 78,3%, Ростовской области – 83,7%. Наиболее низкий показатель закрытия полостей в Кабардино-Балкарской республике – 52,2%. Несоответствие между показателями абациллирования и закрытия полостей распада отмечено в Карачаево-Черкессии и Чеченской республике – высокий



уровень закрытия полостей распада при крайне низком показателе абациллирования больных.

Показатели клинического излечения больных туберкулезом органов дыхания во всех субъектах ЮФО и СКФО за период 2005 – 2011 гг. повысились, но остаются низкими в Кабардино-Балкарии (26,9), Ростовской области (27,5), Карачаево-Черкесии (26,9) и Чеченской республике (25,1). Самый высокий показатель клинического излечения в республике Калмыкия (43,7), но и частота ранних рецидивов самая высокая в Калмыкии (4,8 на 100 тыс. нас.), что свидетельствует о преждевременных переводах больных в 3 группу диспансерного учета.

В основе диагностики заболевания туберкулезом лежат лабораторные исследования, направленные на выявление возбудителя и его лекарственной устойчивости. Лабораторная диагностика во многом определяет эпидемические показатели по туберкулезу, влияет на эффективность лечения и дает возможность планировать противоэпидемические мероприятия. Одним из показателей работы по выявлению возбудителя заболевания является соотношение бацилярных и деструктивных форм туберкулеза (МБТ+/CV+). За период 2005 – 2011 гг. только в пяти субъектах этот показатель повысился и достиг в 2011 г.: Адыгея – 129%, Астраханская обл. – 121,1%, Калмыкия – 132%, РСО-Алания – 125,9%. В остальных субъектах соотношение МБТ+/CV+ понизилось. Особенно низкий показатель в Кабардино-Балкарской республике (50,8%), в Дагестане (60,6%), в Ингушетии (79%), в Краснодарском крае (77,4%). Это свидетельствует о недостаточном охвате населения бактериологическими обследованиями на туберкулез. Удельный вес туберкулеза, выявленного бактериологически, особенно низок в республике Дагестан (0,06 на 1 тыс. обследованных), в Краснодарском крае (0,1) и в Ростовской области (0,07).

Для повышения эффективности лечения необходимо исследование чувствительности и устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам. Однако практически во всех субъектах ЮФО и СКФО данное исследование проводится в недостаточном объеме. Относительно удовлетворительные показатели в республике Адыгея (46,0% от числа положительных посевов), в Чеченской республике (45,4%) и Ростовской области (42,1%). В большинстве субъектов показатель низкий, особенно в Кабардино-Балкарской республике (11,5% от числа положительных посевов). Таким образом, лечение пациентов, которым данное исследование не выполнено, проводится без учета лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам. В такой ситуации не следует ожидать высокой эффективности от проведенной терапии. Лечение туберкулеза без учета чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам способствует длительному сохранению бактериовыделения, хронизации туберкулезного процесса и дальнейшему росту первичной и вторичной лекарственной устойчивости (ЛУ).

Особую тревогу вызывает тот факт, что в большинстве субъектов ЮФО и СКФО за период с 2005 по 2011 гг. отмечен рост лекарственной устойчивости, как первичной, так и вторичной. Наиболее высокие показатели первичной ЛУ в Астраханской области (24,4%), Краснодарском крае (33,4%), Ростовской области (24,8%). Самый низкий удельный вес первичной ЛУ в республиках Дагестан (7,0%), Ингушетия (4,3%), Кабардино-Балкария (7,1%) и Карачаево-Черкесия (1,0%). В республике Северная Осетия – Алания первичная лекарственная устойчивость не

регистрируется. Это не соответствует общероссийской тенденции к росту ЛУ и может объясняться недостаточной работой по бактериологическим исследованиям диагностического материала на МБТ и определения их ЛУ, следствием чего является низкая эффективность лечения больных туберкулезом.

Во всех субъектах ЮФО и СКФО, за исключением Северной Осетии – Алании отмечен рост вторичной ЛУ. Высокий удельный вес вторичной лекарственной устойчивости установлен в Астраханской области (47,8%), Краснодарском крае (49,1%) и Ростовской области (37,9%). Наиболее низкий удельный вес вторичной лекарственной устойчивости в республике Северная Осетия – Алания (10,4%). Таким образом, показатели удельного веса первичной и вторичной лекарственной устойчивости отражают только «вершину айсберга», реальная лекарственная устойчивость, как первичная, так и вторичная представляется значительно более высокой.

В большинстве субъектов ЮФО и СКФО выявление МБТ проводится методом посева материала на твердую питательную среду Левенштейна-Иенсена, а для определения лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам используется метод абсолютных концентраций. До получения результатов исследования проходит от 3-х до 5-ти месяцев, в течение которых лечение назначается без учета лекарственной чувствительности. Более современный метод – радиометрический метод с использованием жидких питательных сред в аппарате ВАСТЕС \* 460, недоступен большинству противотуберкулезных диспансеров. В ЮФО и СКФО на сегодняшний день имеются только 10 аппаратов ВАСТЕС (Волгоградская обл. – 1, Ростовская обл. – 3, Краснодарский кр. – 3, Ставропольский кр. – 1, Чеченская респ. – 1 и респ. Дагестан – 1). ПЦР-диагностика проводится только в 4-х субъектах – Астраханская и Ростовская области, Краснодарский край и Ставропольский край. В остальных субъектах молекулярно-генетические исследования с целью выявления МБТ не проводятся в связи с отсутствием необходимого оборудования, что затрудняет диагностику и дифференциальную диагностику туберкулеза.

Существенное значение для повышения показателей эффективности лечения туберкулеза имеет обеспеченность фтизиатрической службы противотуберкулезными препаратами. Следует отметить, что в течение исследуемого периода обеспеченность препаратами резервной группы улучшилась, в то время как в Волгоградской области, Кабардино-Балкарии, Калмыкии, Краснодарском крае и Ростовской области снизилась обеспеченность препаратами основной группы. Это может привести к снижению эффективности лечения и росту распространенности туберкулеза.

### Заключение

За период с 2005 г. по 2011 г. эпидемическая ситуация на Юге России несколько улучшилась, что подтверждается снижением показателей заболеваемости, болезненности и смертности от туберкулеза. Основными проблемами в настоящее время являются недостаточный охват населения профилактическими обследованиями на туберкулез и исследование диагностического материала на лекарственную устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам, а также недостаточная обеспеченность фтизиатрической службы противотуберкулезными пре-



паратами основной группы и диагностическим оборудованием. Таким образом, приоритетными направлениями организации борьбы с туберкулезом на Юге России являются улучшение качества диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза; раннее выявление заболевания с применением новой кожной пробы с препаратом Диаскинтест и профилактической флюорографии; обе-

спечение противотуберкулезных учреждений аппаратами Vactec и оборудованием для ПЦР-диагностики; снабжение противотуберкулезными препаратами в полном объеме. Использование в полном объеме всех методов обследования населения на туберкулез будет способствовать раннему выявлению и диагностике, что позволит улучшить эпидемическую ситуацию по туберкулезу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, WHO, 2006 (WHO/HTM/2006.326)
2. EuroTB. Surveillance of tuberculosis in Europe: report on tuberculosis cases notified in 2003. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 ([http://www.eurotb.org/rapporst\\_2003.htm](http://www.eurotb.org/rapporst_2003.htm), accessed 7 August 2006)
3. Распоряжение Правительства РФ № 2511-р от 24 декабря 2012 года об утверждении «Государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации».

ПОСТУПИЛА 02.07.2013



Е.Г. Щекина, Н.Е. Караковская, С.Д. Смеречук

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ГУСТЫХ ЭКСТРАКТОВ ЛОПУХА НА МОДЕЛИ СУЛЬПИРИДОВОЙ ДГПЖ У КРЫС

*Национальный фармацевтический университет  
кафедра фармакологии*

*Украина, 61002, г. Харьков, ул. Мельникова, 12. E-mail: acya@ukr.net*

Цель: изучение простатопротекторных свойств густых экстрактов лопуха.

Материалы и методы. Модельную доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ) воспроизвели внутрибрюшинным введением крысам-самцам сульпирида, 40 мг/кг в течение 30 дней. Густые экстракты лопуха в дозе 75 мг/кг и референс-препарат простаплант форте, 35 мг/кг вводили внутривентриально в лечебном режиме с 31 по 52 день исследования.

Результаты: механизм действия густых экстрактов лопуха при ДГПЖ заключается в их способности тормозить процессы ПОЛ, нормализовать соотношение андрогенов и эстрогенов, тормозить переход тестостерона в дигидротестостерон, восстанавливать функциональную активность и снижать воспалительные процессы в ПЖ.

Выводы. По выраженности простатопротекторного действия густые экстракты корней и листьев лопуха в дозе 75 мг/кг не уступают референс-препарату простатопланту форте.

*Ключевые слова:* густые экстракты лопуха, простатопротекторное действие.

K.G. Shchokina, N.E. Karakovskaya, S.D. Smerechuk

## STUDY OF PROSTATOPROTECTIVE ACTIVITY OF BURDOCK THICK EXTRACTS ON THE MODEL OF SULPIRID BPH IN RATS

*National pharmaceutical university  
Pharmacology Department*

*12 Melnikova st., Kharkov, 61002, Ukraine. E-mail: acya@ukr.net*

Purpose: To study prostatoprotective activity of burdock thick extracts.

Methods. BPH model reproduced the intraperitoneal administration of male rats sulpiride, 40 mg / kg for 30 days. Thick Burdock extract at a dose of 75 mg / kg and reference drug prostaplan forte, 35 mg / kg was administered intraperitoneally in a medical mode 31 to day 52 of the study.

Results. Mechanism of burdock thick extracts action on BPH is their ability to inhibit lipid peroxidation, normalization ratio of androgens and estrogens inhibit the transition of testosterone to dihydrotestosterone, restore functional capacity and reduce inflammation in the prostate.

Summary. On the severity of prostatoprotective action the thick extracts of roots and leaves of burdock in a dose of 75 mg / kg did not yield to the reference drug prostaplan forte.

*Keywords:* thick burdock extracts, prostatoprotective action.



## Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний у мужчин среднего и пожилого возраста. По данным литературы, признаки ДГПЖ обнаруживаются в среднем у 40% мужчин в возрасте 50 лет и у более чем 90% мужчин старше 80 лет [1]. В Украине терапия ДГПЖ представляет важную медицинскую и социальную проблему, так как уровень заболеваемости в последние годы постоянно возрастает. Так, в 2008 году в Украине количество случаев ДГПЖ составило 728,9 на 100 000 населения [2]. В связи с этим поиск и изучение новых эффективных и безопасных простатопротекторов, обладающих комплексной фармакодинамикой, является важным и актуальным.

В последние годы возрос интерес к препаратам растительного происхождения. Фитотерапевтические препараты обладают выраженной фармакологической активностью и меньшим количеством побочных эффектов, чем синтетические препараты (гормонозависимость, импотенция, уменьшение либидо, изменения артериального давления и другие) [3]. Низкая токсичность позволяет применять фитопрепараты длительное время без риска серьезных осложнений с учетом возраста больных ДГПЖ и сопутствующих патологий. К тому же фитопрепараты обладают богатой фармакодинамикой, что позволяет одновременно влиять на несколько патогенетических звеньев заболевания [2, 3].

Одним из лекарственных растений с потенциальными простатопротекторными свойствами является лопух большой. Об этом свидетельствует фитохимический состав данного лекарственного сырья. Известно, что корни лопуха большого содержат фитостерин, который эффективен при лечении ДГПЖ [4, 5]. Также препараты лопуха обладают противовоспалительным, антиоксидантным та цитотоксическим действием, которые являются составляющими простатопротекторной активности. С учетом вышеизложенного, целью работы стало изучение простатопротекторных свойств густых экстрактов корней (ГЭКЛ) и листьев (ГЭЛЛ) лопуха большого, полученных на кафедре ботаники НФаУ.

## Материалы и методы

В эксперименте использованы 30 белых нелинейных крыс-самцов массой 280-320 г. Модельную ДГПЖ воспроизводили внутрибрюшинным введением крысам-самцам сульпирида (эглонил, «Sanofi-Aventis», Франция) в дозе 40 мг/кг в течение 30 дней [6]. ГЭКЛ и ГЭЛЛ в дозе 75 мг/кг, которая была определена в предыдущих скрининговых исследованиях, и референс-препарат простатопланта форте («Schwabe», Швейцария) в дозе 35 мг/кг [6] вводили внутримышечно в лечебном режиме с 31 по 52 день исследования. На 53 день проводили эвтаназию животных летальной дозой тиопенталового наркоза. На исследование брали кровь и предстательную железу (ПЖ).

В сыворотке крови определяли содержание эстрадиола, тестостерона, дигидротестостерона, интерлейкина-1 (ИЛ-1), ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), восстановленного глутатиона (ВГ), диеновых конъюгатов (ДК), активность кислой фосфатазы (КФ); в гомогенате ПЖ - активность КФ, содержание ТБК-АП, ВГ и ДК. Активность КФ определяли по методу А. Боданского, содержание ТБК-АП - спектрофотометрически по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой по

методу И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили при помощи биохимических наборов «Реагент» отечественного производства, уровень ВГ - по методу Beutler E.D. et al. [7, 8], содержание ИЛ-1 - методом иммуноферментного анализа при помощи набора производства «Биоконтур» (Санкт-Петербург, Россия) на анализаторе STATE FAX (США).

Образцы предстательной железы крыс всех групп фиксировали в 10% растворе формалина, обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации, заливали в целлоидин-парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование микропрепаратов проводили под микроскопом Mikros 400 (Австрия), микрофотографирование изображений - цифровым фотоаппаратом Nikon Cool Pix 4500. Фотоснимки обрабатывали на компьютере Pentium 4GHz с помощью программы Nikon View 5.

При учете результатов в виде средняя±стандартная ошибка статистическую достоверность межгрупповых отличий рассчитывали по критерию t Стьюдента, внутригрупповых - по парному критерию Вилкоксона; в случае регистрации результатов в альтернативной форме - по угловому превращению Фишера.

## Результаты и обсуждение

Достоверное повышение активности КФ (в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ) в сыворотке крови экспериментальных животных группы контроля в сравнении с аналогичным показателем у интактных животных является свидетельством нарушения функциональной активности ПЖ и указывает на развитие в ней мощных воспалительных процессов. При этом активность КФ в гомогенате ПЖ не изменилась, что свидетельствует о том, что проницаемость мембран ацинусов ПЖ пока не изменилась.

Развитие патологического процесса сопровождалось нарушением баланса антиоксидантной и прооксидантной систем. Уровень ТБК-АП и ДК в сыворотке крови контрольной группы патологии достоверно возросли в 1,4 и 5,9 раза, а уровень ВГ снизился в 1,9 раза (табл. 1).

Введение ГЭКЛ способствовало достоверной нормализации активности КФ ( $p < 0,05$ ) в сыворотке крови животных, о чем свидетельствует отсутствие достоверных отличий показателя леченных животных от аналогичного показателя животных контрольной группы. Применение ГЭКЛ способствовало достоверному торможению процессов ПОЛ, нормализации показателей ВГ и ДК в сыворотке крови, уровней ТБК-АП и ВГ - в гомогенате ПЖ (табл. 2). По влиянию на вышеуказанные показатели ГЭКЛ достоверно не уступал действию препарата сравнения простатопланта форте. ГЭЛЛ уступал ГЭКЛ и референс-препарату по нормализующему влиянию на активность КФ, уровень ВГ и ДК в сыворотке крови экспериментальных животных.

Важными маркерами фертильности самцов является изменение содержания эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови. Повышение уровня дигидротестостерона свидетельствует о развитии пролиферативных процессов в простате. Длительное введение блокатора дофаминовых рецепторов сульпирида способствовало увеличению уровня пролактина и снижало высвобождение гонадотропных гормонов. А пролактин как андроген-независимый супрессор апоптоза простатического эпителия способствовал гиперплазии ПЖ. Повышение уровня пролактина также активировало ароматазу и ускоряло превращение тестостерона в эстрадиол, также способствующий пролиферации клеток ПЖ [9, 10].



Таблица 1

**Влияние густых экстрактов лопуха на активность кислой фосфатазы и показатели антиоксидантного/прооксидантного баланса в сыворотке крови крыс на модели ДГПЖ**

Группы животных, n=6	КФ, нмоль/с*л	ТБК-АП, кмоль/г	ВГ, мг%	ДК, кмоль/г
Контрольная патология	229,00± 8,00*	0,44±0,02*	15,32±0,40*	0,218±0,002*
Интактный контроль	191,00±2,00	0,32±0,02	28,80±0,73	0,037±0,004
ГЭКЛ, 75 мг/кг	195,00±3,00**	0,42±0,02*	25,43±1,39**	0,049±0,006**
ГЭЛЛ, 75 мг/кг	220,00±3,00*#&	0,38±0,01**	29,54±1,13**#	0,058±0,006**&
Простаплант форте, 35 мг/кг	202,00±2,00**	0,37±0,02**	27,53±0,48**	0,041±0,004**

Примечание: Статистически значимые отличия (p < 0,05): \* - с группой интактного контроля, \*\* - с группой контрольной патологии; # - с группой ГЭКЛ, & - с группой простапланта форте.

Таблица 2

**Влияние густых экстрактов лопуха на активность кислой фосфатазы и показатели антиоксидантного/прооксидантного баланса в гомогенате простаты крыс на модели ДГПЖ**

Группы животных, n=6	КФ, нмоль/с*л	ТБК-АП, кмоль/г	ВГ, мг%	ДК, кмоль/г
Контрольная патология	601,00±15,11	68,59±1,65*	13,68±0,84	2,54±0,52
Интактный контроль	599,00±3,81	30,98±2,28	22,06±1,24	0,97±0,62
ГЭКЛ, 75 мг/кг	587,00±7,63	35,90±3,66**	20,79±1,26**	0,96±0,58
ГЭЛЛ, 75 мг/кг	629,00±4,71*#&	35,26±1,84**	21,88±1,29**	1,00±0,58
Простаплант форте, 35 мг/кг	530,00±7,99**	32,05±2,71**	23,34±0,73**	0,94±0,59

Примечание: Статистически значимые отличия (p < 0,05): \* - с группой интактного контроля, \*\* - с группой контрольной патологии; # - с группой ГЭКЛ, & - с группой простапланта форте.

Введение ГЭКЛ, ГЭЛЛ и простапланта форте способствовало достоверному повышению (p<0,05) уровня маркера андрогенного статуса крыс - тестостерона в 2,0, 2,3 и 2,5 раза соответственно и снижению уровня эстрадиола в периферической крови животных в среднем 1,7 раза. Соотношение тестостерон / эстрадиол достоверно возросло до уровня интактных животных (табл. 3).

Оба экстракта лопуха и референс-препарат достоверно снижали уровень дигидротестостерона в сыворотке крови крыс в 1,7, 1,9 и 1,9 раза соответственно, т.е. все исследуемые препараты тормозили переход тестостерона в его активную форму – дигидротестостерон, что препятствовало увеличению объема предстательной железы. Таким образом, исследуемые препараты восстанавливали функциональную активность ПЖ. Достоверных отличий

во влиянии экстрактов лопуха и простапланта форте на уровень гормонов не отмечено.

Развитие ДГПЖ сопровождалось развитием воспалительных процессов в ПЖ и мочевыводящих путях, что подтверждалось достоверным повышением содержания одного из основных маркеров воспаления - ИЛ-1 в сыворотке крови экспериментальных животных в 3,2 раза по сравнению с показателем животных интактного контроля. Применение исследуемых препаратов способствовало достоверному снижению уровня ИЛ-1: под действием ГЭКЛ – до показателя интактных животных, под влиянием ГЭЛЛ и простапланта форте – до значений, достоверно отличающихся как от показателя у животных контрольной группы, так и у интактных крыс.



**Влияние густых экстрактов лопуха на содержание эстрадиола, тестостерона, дигидротестостерона и интерлейкина-1 в сыворотки крови крыс на модели ДГПЖ**

Группы животных, n=6	Уровень эстрадиола (E2), нмоль/л	Уровень тестостерона (Тс), нмоль/л	Соотношение Тс / E2	Уровень дигидротестостерона, нмоль/л	Уровень интерлейкина-1, пкг/мл
Контрольная патология	0,365±0,022*	9,93±1,41	27,21±	1247,23±137,43*	35,88±1,42*
Интактный контроль	0,218± 0,011	27,59±3,14	126,56±	604,28±91,15	11,23± 1,61
ГЭКЛ, 75 мг/кг	0,220± 0,011**	20,18±1,612**	91,73±	723,37±96,75**	16,69± 2,26**
ГЭЛЛ, 75 мг/кг	0,215± 0,008**	22,68±1,37**	105,49±	657,25±69,61**	17,95± 2,23**/**
Простаплант форте, 35 мг/кг	0,221± 0,010**	24,65±2,90**	111,54±	672,09±40,89**	17,21± <b>1,94**/**</b>

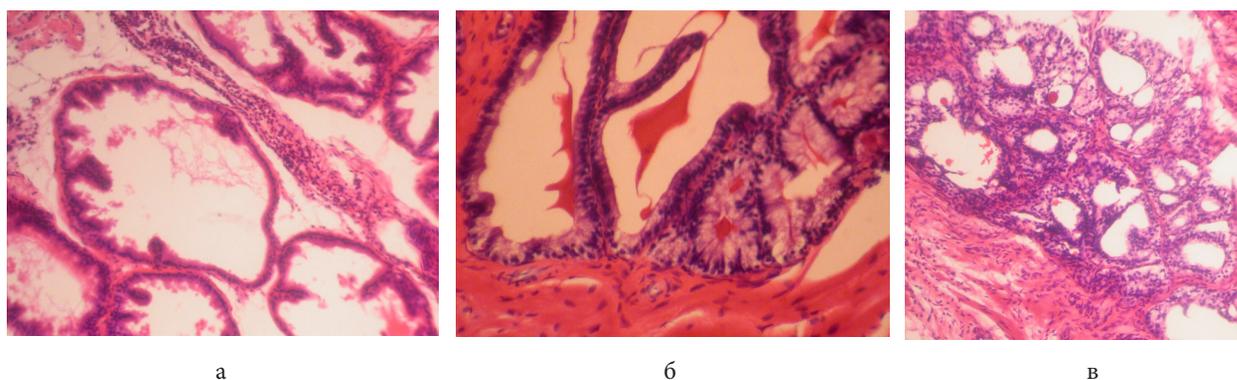
Примечание: Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ): \* - с группой интактного контроля, \*\* - с группой контрольной патологии; # - с группой ГЭКЛ, & - с группой простапланта форте.

Результаты биохимических исследований подтвердились данными микроскопических исследований. В средней зоне дорсолатеральной части предстательной железы животных группы интактного контроля ацинусы простатических железок выстелены эпителиальными клетками высококубической формы, складки эпителия длинные (рис. 1а). После введения сульпирида в передней части предстательной железы крыс контрольной группы в ряде ацинусов разных простатических железок обнаружены признаки гиперплазии эпителия (рис. 1б). В строме разных зон дорсолатеральной части встречались варьирующие по интенсивности воспалительные инфильтраты (рис. 1в).

После введения крысам с ДГПЖ ГЭКЛ выражено уменьшилось количество ацинусов с увеличенным размером и признаки воспаления в строме, которые к тому же зафиксированы не у всех крыс (рис. 2а). После введения крысам с ДГПЖ ГЭЛЛ проявления очаговой пролиферации эпителия варьировали. У четырех животных зафиксировано нормальное состояние протокового эпителия (рис. 2б), у двух было обнаружено воспаление межацинарной стромы и парапростатической ткани. Практически у всех крыс, получавших простаплант форте, в дорсолатеральной части железы наблюдалась выраженная воспалительная реакция межацинарной стромы и парапростатической ткани (рис. 2в).



**Рис. 1. Средняя часть дорсолатеральной части предстательной железы интактных крыс: нормальный эпителий стенки ацинусов разных простатических железок, межацинарной стромы (а, х 200). Предстательная железа крыс после введения сульпирида: увеличение численности и плотности размещения складок в середине дорсолатеральной части (б, х100); пролиферация эпителия ацинусов простатических железок в середине дорсолатеральной части (в, х 250). Гематоксилин-эозин.**



**Рис. 2. Предстательная железа крыс после введения экстракта корней лопуха: выраженность воспаления в межацинарной строме снижена (а). Предстательная железа крыс после введения экстракта листьев лопуха: нормальное состояние протокового эпителия (б). Средняя область дорсолатеральной части предстательной железы крыс, которым вводили простаплант форте: выраженная пролиферация и дистрофия эпителия выводящей протоки простатических желез (в). Гематоксилин-эозин x100.**

После введения крысам с ДГПЖ ГЭКЛ выражено уменьшилось количество ацинусов с увеличенным размером и признаки воспаления в строме, которые к тому же зафиксированы не у всех крыс (рис. 2а). После введения крысам с ДГПЖ ГЭЛЛ проявления очаговой пролиферации эпителия варьировали. У четырех животных зафиксировано нормальное состояние протокового эпителия (рис. 2б), у двух было обнаружено воспаление межацинарной стромы и парапростатической ткани. Практически у всех крыс, получавших простаплант форте, в дорсолатеральной части железы наблюдалась выраженная воспалительная реакция межацинарной стромы и парапростатической ткани (рис. 2в).

Таким образом, по результатам микроскопических исследований густые экстракты лопуха превышают простаплант форте по противовоспалительному действию, но несколько уступают ему по антипролиферативной активности.

Анализируя полученные результаты, можно утверждать, что механизм действия густых экстрактов лопуха при доброкачественной гиперплазии ПЖ заключается в их способности тормозить процессы ПОЛ, нормализовать соотношение андрогенов и эстрогенов, тормозить переход тестостерона в дигидротестостерон, восстанавливать функциональную активность и снижать воспалительные процессы в ПЖ.

### Выводы.

1. Густые экстракты корней и листьев лопуха на модели сульпирид-зависимой доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс уменьшают развитие воспалительных процессов, тормозят процессы ПОЛ, нормализуют антиоксидантный / прооксидантный баланс в организме животных.
2. Под влиянием исследуемых экстрактов увеличивается продукция андрогенов, возрастает уровень андрогенной насыщенности и соотношение тестостерон / эстрадиол, что свидетельствует об положительном влиянии препаратов на сперматогенез.
3. Густые экстракты корней и листьев лопуха снижают уровень эстрадиола и дигидротестостерона в сыворотке крови экспериментальных животных, что препятствует развитию пролиферативных процессов в предстательной железе и тормозит развитие заболевания.
4. Густые экстракты корней и листьев лопуха понижают содержание интерлейкина-1 в сыворотке крови животных, что подтверждает их противовоспалительные свойства. Противовоспалительная активность исследуемых препаратов подтверждена также результатами микроскопических исследований.
5. По выраженности простатопротекторного действия густые экстракты корней и листьев лопуха в дозе 75 мг/кг не уступают референс-препарату простатопланту форте в дозе 35 мг/кг.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьменко В.В., Кочетов М.В., Семенов Б.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. – Воронеж, 2008. – 1144 с.
2. Ринок простатопротекторів в Україні: реалії та перспективи / Г. В. Зайченко, І. М. Риженко, О. Г. Чистяков та ін. // Провізор. – 2008. – № 16. – С. 39.
3. Простатопротекторы / С. М. Дрогозов, Т. А. Бухтиярова, В. В. Россихин и др. – Х.: ООО Производственное предприятие «Плеяда», 2005. – 184 с.
4. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock) / Y.S. Chan, L.N. Cheng, J.H. Wu et al. // *Inflammopharmacology*. – 2011. – 19(5). – P. 245-254.
5. Antioxidative and in vitro antiproliferative activity of *Arctium lappa* root extracts / F.S. Predes, A.L. Ruiz, J.E. Carvalho et al. // *BMC Complement Altern. Med.* – 2011. – №23. – P. 11-25.
6. Фармакологічна ефективність густого екстракту талабану польового на моделі доброякісної гіперплазії залози у щурів / О.В. Андріяненко, Г.В. Зайченко, Г.С. Тартинська // *Вісник фармації*. – 2012. – №3 (71). – С. 79-82.
7. Артюнян А. В. Методы оценки свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. реком. / А. В. Артюнян, Е. Е. Дубина. – СПб. : ИКФ «Фолитант», 2000. – 104 с.
8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х томах. Т.1. – Минск: Беларусь, 2000. – 495 с.
9. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. – М.: ООО «МедИнформАгенство», 2010. – 576 с.
10. Benign prostatic hyperplasia / ed. P.Narayan. - London etc. : Livingstone, 2000. – XII. - 402 p.



Г.П. Волков<sup>1</sup>, М.В. Бабаев<sup>2</sup>

## ЛУЧЕВАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
<sup>1</sup>кафедра лучевой диагностики ФПК и ППС,  
<sup>2</sup>кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.  
E-mail: 343@aanet.ru*

Хронические заболевания являются наиболее частыми представителями в общей структуре заболеваний суставов. Целью работы явилось определение стадийности поражения суставов в динамике, специфичности рентгенографического и ультразвукового методов исследования в распознавании ранних и отдаленных проявлений посттравматических состояний, дегенеративно-дистрофических поражений и ревматоидного артрита. Выявлены диагностические и прогностические критерии поражения суставов рассматриваемой группы заболеваний, определены информативность и диагностическая значимость рентгенографической, ультразвуковой диагностики на ранних и более поздних этапах развития патологического процесса.

*Ключевые слова:* хронические заболевания суставов, рентгенографическая, ультразвуковая диагностика.

G.P. Volkov<sup>1</sup>, M.V. Babaev<sup>2</sup>

## RADIOLOGIC IMAGING OF CHRONIC DISEASES OF JOINTS

*Rostov State Medical University,  
<sup>1</sup>Department of Radiology – faculty of training and retraining of specialists,  
<sup>2</sup>Department of Radiology and Radiotherapy,  
Russia, 344022, Rostov-on-Don, per. Nahichevansky, 29.  
E-mail: 343@aanet.ru*

Chronic diseases are the most common representatives in the general structure of joints diseases. The aim was to determine the stages of joint damage over time, the specificity of X-ray and ultrasonic methods in the recognition of early and late manifestations of post-traumatic states, degenerative lesions and rheumatoid arthritis. Identified diagnostic and prognostic criteria of joint damage this group of diseases, defined informative and diagnostic significance of radiographic, ultrasonic diagnosis in the early and later stages of the disease process.

*Keywords:* chronic joint damage, radiographic, ultrasound diagnostics.



## Введение

**А**нализ нашей многолетней консультативной и диагностической работы показал, что ранние проявления дегенеративно-дистрофических, воспалительных заболеваний и последствий перенесенной травмы суставного аппарата в последнее время все чаще встречаются в юношеском и зрелом возрасте. При этом выраженные проявления наблюдаются в период наиболее активной трудовой деятельности: от 18 до 55 лет и представляют одну из самых частых причин временной или длительной утраты трудоспособности, а в некоторых случаях и инвалидизации больных. Своевременная диагностика этих заболеваний на ранних этапах развития патологического процесса важна для решения этой медико-социальной проблемы.

Этиологические факторы, приводящие к развитию широкого спектра поражений суставов, разнообразны. К ним относят: хронические и острые перегрузки, травмы и их последствия, некоторые инфекционные процессы, которые могут привести к развитию заболевания в достаточно раннем возрасте. Именно на этом этапе развития патологического процесса уже необходима активная разноплановая коррекция, позволяющая приостановить развитие, либо на продолжительный период времени отсрочить крайне негативные клинические проявления заболевания.

Цель исследования - определение диагностических возможностей в распознавании ранних и отдаленных проявлений посттравматических состояний, дегенеративно-дистрофических поражений коленного сустава, ревматоидного артрита крупных и мелких суставов по данным рентгенографической и ультразвуковой диагностики.

С 1998 года были обследованы 928 больных с рассматриваемыми заболеваниями коленного сустава. Первую группу составили 486 пациентов с различными сроками после перенесенной травмы коленного сустава - от 2 дней до 4 лет, в возрасте от 14 до 70 лет, из них 292 мужчины (60,1%), 194 женщины (39,9%).

В качестве методического обеспечения использовали стандартную обзорную рентгенографию и ультразвуковую диагностику, которую выполняли по стандартной методике линейными датчиками 7,5-10 МГц. При этом в комплексе оценивали состояние суставной щели, хряща, субхондральной пластины, связочного аппарата, суставных сумок, менисков, заворотов, синовиальной оболочки и подколенной ямки. При необходимости оценивали состояние крестообразных связок.

Анализ результатов рентгенографического исследования показывал отсутствие нарушения целостности костей, участвующих в образовании коленного сустава, а также наличие возрастных особенностей дегенеративно-дистрофического характера. Однако, ни в одном случае не были обнаружены проявления, отражающие травматические изменения элементов коленного сустава.

При ультразвуковом исследовании оценивалось состояние связочного аппарата, синовиальной оболочки и внутрисуставных структур, в том числе менисков. При необходимости выполнялась динамическая проба с адекватным объемом и направлением движения коленного сустава.

При доплерографии в неповрежденных менисках кровотоков отсутствовал, при свежих разрывах плотность

краев разрыва совпадала с общей эхогенностью поврежденного мениска. В период до трех недель после травмы кровотоков в поврежденном мениске также отсутствовал. В сроки до двух месяцев и в более позднем периоде после травмы края мениска становились более ровными и характеризовались повышенной эхогенностью [1]. В данный временной промежуток после перенесенной травмы у этой группы пациентов в 69% разрывы сочетались с выявлением вновь образованного сосуда в мениске с наличием атипичного кровотока ( $V_{max} - 25-35$  см/сек).

В сроки от одного года и более после травмы в мениске также выявлялся вновь образованный сосуд, максимальная скорость кровотока в котором доходила от 28 до 62 см/сек.

В результате проведенного исследования было установлено, что в ранние сроки после перенесенной травмы неповрежденный мениск не содержит кровеносных сосудов, в случае застарелого разрыва мениска выявлялся вновь образованный сосуд в проекции разрыва с атипичным кровотоком и высокой максимальной скоростью. Этот признак проявлялся у большей части обследованных пациентов. Выявлялась прямая корреляционная зависимость между длительностью существования разрыва мениска и скоростью кровотока в патологическом сосуде.

Во второй группе было обследовано 386 пациентов с различными стадиями развития деформирующего остеоартроза (ДОА) коленного сустава в возрасте от 18 до 78 лет, из них женщин - 222, мужчин - 164. Имеющиеся инволютивные изменения коленного сустава, как правило, сочетались с избыточным весом больных и значительной физической нагрузкой. Из анамнеза у 146 больных имела место травма. При обследовании учитывались данные рентгенографического и ультразвукового методов исследования.

По данным обзорной рентгенографии прежде всего определялись соответствующие критерии стадийности дегенеративно-дистрофического поражения, выраженность субхондрального остеосклероза и компенсаторной перестройки костной структуры в пределах концевых отделов костей, участвующих в образовании коленного сустава. Обнаруживались также проявления и направленность подвывихов голени.

При ультразвуковом исследовании у пациентов преимущественно молодого возраста с травмой коленного сустава в анамнезе, дегенеративно-дистрофические изменения были выражены в наименьшей степени и проявлялись в виде последствий повреждений связочного аппарата, чаще боковых связок. При этом особенно часто травмировалась внутренняя боковая связка (ВБС) и выявлялись полные или неполные разрывы менисков. Наличие дегенеративных изменений в менисках проявлялись уплотнением краев разрыва с повышением эхогенности, что свидетельствовало о значительной давности повреждения. Чаще отмечалось повреждение переднего рога внутреннего мениска с поражением внутреннего компартмента сустава в виде неравномерного утолщения суставной сумки, снижения ее трабекулярной эхоструктуры с наличием в субкапсулярном пространстве жидкости и плотных эхоструктур (подкапсулярный синовит). Такие изменения сопровождалось бурситами и синовитами, в зависимости от выраженности имеющегося реактивного воспалительного процесса. В 76% случаев обнаруживалось повреждение переднего



рога внутреннего мениска в сочетании повреждением заднего рога наружного мениска.

У больных с инволютивными ДОА, отмечавших в анамнезе травму, ультразвуковая семиотика проявилась, в основном, неравномерным сужением суставной щели, резкой деформацией и уплотнением субхондральной пластины [2,3]. При этом мениски были резко деформированы, неравномерно уплотнены, причем это касалось преимущественно передних рогов, реактивные бурситы и синовиты были выявлены в 86% случаях. В обеих группах больных - с посттравматическими и инволютивными ДОА - в 42% случаев выявлялись кисты Бейкера локализованные во внутренней части подколенной ямки, что свидетельствовало об увеличении внутрисуставного давления.

Из достаточно представительного перечня заболеваний суставов трудно подобрать аналоги ревматоидному артриту (РА), который невыгодно выделяется, прежде всего, отсутствием знаний относительно его этиологического фактора, нечеткими контурами клинических проявлений и результатов лабораторной диагностики, а также широким диапазоном всевозможных пусковых механизмов, обеспечивающих его развитие.

В связи с перечисленными, а также другими общеизвестными причинами проблема своевременного и достоверного распознавания РА приобрела в последнее время особую актуальность вследствие увеличения частоты поражения и вовлечением в реестр заболевших пациентов молодого возраста. Кроме того, медико-социальную значимость последствий рассматриваемой патологии определяют довольно рано наступающая инвалидность, которая достигает 70%, и смертность от инфекционных осложнений и почечной недостаточности. Ведущую роль в диагностике РА на протяжении многих лет сохранял за собой рентгенологический метод. Однако, его возможности не обеспечивают получение диагностической информации относительно ранних стадий развития процесса. В данном контексте особо следует подчеркнуть важность выявления начальных этапов манифестации РА в режиме резонанса с морфологическим дебютом заболевания - экссудативным синовитом.

Из лучевых методов диагностики РА все чаще используют ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Не вызывает сомнений, что МРТ является ведущим методом точной диагностики ранних стадий РА. Однако, этот метод не может быть широко использован как скрининговый из-за его высокой себестоимости. По своей разрешающей способности и информативности УЗИ может использоваться при первичном обследовании больных, а также проведении динамического наблюдения в процессе лечения, исключая тем самым, необходимость выполнения традиционной рентгенографии. Однако, несмотря на явные преимущества данного метода недостаточно разработана ультразвуковая семиотика в аспекте интерпретации и сопоставлении полученных данных с патологоанатомическим субстратом ранних стадий поражения суставов РА.

Были обследованы 56 пациентов, которые составили третью группу в возрасте от 18 до 46 лет с достоверным диагнозом РА по критериям Американской ревматологической ассоциации. Из них 8 мужчин (14,3 %) и 48 женщин (85,7 %). с различными сроками давности заболевания от 4 месяцев до 12 лет. Были обследованы

пястно-фаланговые (32), проксимальные межфаланговые (44), коленные (27), голеностопные суставы (30) и тазобедренные суставы (18).

Всем больным по стандартной методике выполнено УЗИ с доплерографией линейными датчиками 7,5-10 МГц. При этом в комплексе оценивалось состояние суставной щели, покровного хряща, субхондральной пластины, суставной капсулы, синовиальной оболочки, параартикулярных сухожилий, наличия содержимого в суставных сумках.

Начальные проявления РА в первой стадии выявлялись в виде гиперемии, отечности параоссальных мягких тканей (в остром периоде), а при цветном доплеровском картировании (ЦДК) прослеживалась мелкие патологические сосуды. Визуализировались ограниченные по протяженности тендиниты и теносиновиты в прилежащих отделах [4]. Реже выявлялась неровность субхондральной пластины и незначительная неровность контуров покровного хряща.

Во второй стадии РА появлялась различная степень неровности и прерывистости субхондральной пластины в виде «ступеней», умеренное истончение покровного хряща, неравномерное сужение суставной щели, появление гипохогенной параартикулярной тени с наличием в ней мелких сосудов. Как правило, при этом сохранялся теносиновит сухожилий. В крупных суставах появлялись различной выраженности бурситы, синовиальная оболочка утолщалась и в ней прослеживалась патологическая сосудистая сеть при ЦДК. Степень активности процесса манифестировала себя выраженностью перечисленных симптомов.

Третья стадия характеризовалась не только выраженной неровностью субхондральной пластины, но и появлением фрагментации компактного слоя в эпиметафизарных зонах [5]. В этих же отделах выявлялся гипохогенный участок практически однородной структуры с неровными контурами (паннус). Суставной хрящ был резко истончен. В межфаланговых суставах имелось резкое сужение и деформация суставных щелей в сочетании с гипотрофией межкостных мышц.

В четвертой стадии визуализация суставов была резко затруднена. В параартикулярных тканях прослеживались тени паннусов. На некоторых участках суставной хрящ отсутствовал. Имелась выраженная деформация суставных поверхностей, атрофия мышц и сухожилий, а в некоторых случаях анкилозирование лучезапястных и голеностопных суставов.

### Заключение

Доступное неинвазивное ультразвуковое исследование коленного сустава с доплерографией у пациентов, перенесших травму обеспечивает возможность быстрого и объективного анализа состояния ткани мениска, достоверно свидетельствует о наличии, либо отсутствии повреждения, его давности, степени выраженности имеющихся дегенеративных изменений, что определяет выбор тактики адекватного лечения и реабилитации этой группы травматологических больных.

Вышеизложенное позволяет в обязательном порядке рекомендовать высокоинформативное ультразвуковое исследование с доплерографией всем больным с травмой коленного сустава различного срока давности наряду с выполнением традиционного рентгенографического исследования.



Методика ультразвукового исследования при ДОО коленных суставов различного происхождения позволяет быстро и достоверно определять не только ранние признаки имеющегося деформирующего остеоартроза, но и существенно расширяет диагностические возможности при изменениях мягкотканых элементов сустава, что, естественно, недоступно методу традиционной рентгенографии. Полученные результаты обеспечивают распознавание дегенеративного поражения коленного сустава на начальных стадиях развития патологического процесса. Это, в конечном итоге, делает лечение своевременным и эффективным, а также расширяет поиск и

использование адекватных консервативных методов лечения.

Ультразвуковое исследование при РА позволяет быстро и достоверно определять не только ранние признаки конкретной стадии течения патологического процесса, но и существенно расширяет объективизацию диагностики достаточно широкого спектра изменений мягкотканых элементов сустава. Это, в свою очередь, обеспечивает распознавание РА на начальных стадиях развития, а также позволяет оценивать динамику, степень активности воспалительного процесса и контролировать эффективность проводимого лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волков Г.П., Бабаев М.В., Морозова А.В. Допплерографические характеристики в диагностике повреждений менисков коленного сустава. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2008.- №4 – С. 124.
2. Волков Г.П., Бабаев М.В., Алексеева Г.А. Возможности ультразвуковой диагностики деформирующего артроза коленного сустава. // Медицинская визуализация. 2009. Приложение. – С. 28.
3. Ермак Е.М. Возможности ультрасонографии в прогнозировании развития деформирующего гонартроза. // SonoAce International - N11, 2003 г, стр. 87-91.
4. Пушкова О.В. Длительность суставного синдрома и УЗ-признак синовита коленных суставов при ревматических болезнях (РБ) / О.В.Пушкова, Э.С., // Научно-практическая ревматология .2001.- № 3- С.93.
5. Jageman S et al. Sonographic evaluation of the cartilage of the knee.// Radiology 1998; 103:564-56884, Fries JF. Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis Rheumatology 2000; 39 (Suppl. 1):30-35.

ПОСТУПИЛА 29.03.2013



К.А. Егиазарян<sup>1</sup>, Л.Ж. Аттаева<sup>2</sup>

## КАДРОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ (СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета  
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: egkar@mail.ru

<sup>2</sup>Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, отделение мониторинга и стратегического планирования регионального здравоохранения  
Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11.

В любой отрасли современной экономики важнейшим фактором производства является труд. В последние десятилетия труд в сфере здравоохранения все больше специализируется. В медицинских учреждениях заметно возрастает роль лаборантов, техников, технологов, инженеров, экономистов, менеджеров и финансистов. Особенности труда в здравоохранении связаны со спецификой производимого «продукта». Так, несмотря на бурное развитие новых технологий в медицине, замена труда капиталом здесь возможна лишь в ограниченных пределах. Это классический пример отрасли, где труд, т.е. «человеческий капитал», и капитал материально-технический выступают скорее комплементами, чем субститутами. Именно поэтому важнейшей стратегической составляющей развития здравоохранения является оптимизация управления кадровыми ресурсами.

*Ключевые слова:* рынок труда в здравоохранении, аллокационная эффективность здравоохранения, оптимизация управления кадровыми ресурсами.

К.А. Egiazaryan<sup>1</sup>, L.Zh. Attayeva<sup>2</sup>

## STAFFING CHALLENGES IN HEALTH CARE (SOCIAL AND ECONOMIC ASPECTS)

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University,  
Department of Traumatology, Orthopedics and Battle-Field Surgery  
1 Ostrovitianov str., Moscow, 117997, Russia. E-mail: egkar@mail.ru

<sup>2</sup>Central Research Institute of Public Health, office of monitoring and strategic planning  
of regional health care  
11 Dobrolyubova st., Moscow, 127254, Russia.

In any branch of modern economy the most important factor of production is work. In the last decades work specializes in the health care sphere more and more. The role of laboratory assistants, technicians, technologists, engineers, economists, managers and financiers considerably increases in medical institutions. Features of work in health care are connected with specifics of made «product». So, despite rapid development of new technologies in medicine, replacement of work with the capital here is possible only in limited limits. It is a classical example of branch where work, i.e. «the human capital» and the capital material act rather as complements, than substitutes. For this reason the most important strategic component of development of health care is optimization of management by personnel resources.

*Key words:* labor market in health care, allocation efficiency of health care, optimization of management by personnel resources.



Современные тенденции занятости в здравоохранении являются подтверждением все большей популярности медицинских профессий в развитых странах мира. Такую динамику теоретически можно объяснить ростом спроса на труд или его предложения. Часто увеличение занятости в здравоохранении связывают с проблемой старения населения. Изменение демографической структуры действительно требует увеличения численности врачей и медицинских сестер, т.к. пожилым людям объективно нужна более интенсивная медицинская помощь. Другими факторами, влияющими на увеличение числа занятых в здравоохранении, являются растущие потребности пациентов, усложнение медицинских услуг, требующих дополнительных трудовых ресурсов.

С другой стороны, встает вопрос о том, насколько экстенсивный рост трудовых ресурсов в здравоохранении способствует повышению эффективности этой отрасли. По данным World Development Indicators [1] темпы роста численности врачей в 20 рассмотренных странах (в том числе в России) опережают темпы роста продолжительности жизни. В России даже в начале 1990-х гг., когда занятость в стране в целом сокращалась, относительная численность врачей почти не изменилась, а вскоре превысила достигнутый при социализме уровень и продолжает неуклонно расти. Вместе с тем динамика продолжительности жизни в нашей стране не позволяет нам говорить о растущих результатах труда в отрасли здравоохранения.

Обеспокоенные постоянным увеличением занятости в здравоохранении, многие развитые страны целенаправленно проводили политику сдерживания расходов. Так, Канада и Великобритания отреагировала на избыток врачей ограничением иммиграции медицинского персонала, Дания сократила длительность рабочего дня, Египет и Франция ограничили прием в медицинские учебные заведения, Германия и Мексика сократили образование. Это привело к сокращению темпов роста численности врачей, хотя и не позволило в целом переломить тенденцию ее увеличения.

Для российского здравоохранения кроме экстенсивного роста трудовых ресурсов в целом характерна и неэффективная их структура. Тогда как во всех развитых странах мира труд врачей замещается работниками более низкой квалификации, Россия идет по обратному пути. Так доля врачей в общей численности занятых в здравоохранении в США в 2004 г. составляла 6,30%, в 2010 г. - 6,17%. В России этот показатель в 2004 г. - 18,78%, в 2010 г. - 19,01%. Таким образом, самый дорогой ресурс используется малоэффективно и не по назначению.

Об этом свидетельствует и тот факт, что наряду с увеличением числа врачей проблемой большинства систем здравоохранения в мире является нехватка среднего медицинского персонала. И это независимо от моделей здравоохранения. Если по относительной численности врачей Россия стоит на одном из первых мест в мире, то пропорция «число медсестер/число врачей» в нашей стране значительно ниже, чем в большинстве развитых стран и составляет 1,5/1.

Рынок труда медсестер имеет свои отличия от рынка труда врачей. Во-первых, это более массовая профессия, не требующая такого дорогого и продолжительного обучения. Оплата труда невысока, как и отдача от инвестиций в обучение. В результате для медицинской сестры часто оказывается экономически оправданным переход

в другую сферу деятельности, где она может также использовать свои навыки, например стать няней, сиделкой. Поэтому для обеспечения системы здравоохранения медицинскими сестрами очень важно не только обучать и привлекать новых работников, но и создавать условия для стабильной занятости тех, кто уже трудится.

Стимулировать предложения труда медсестер можно путем увеличением числа рабочих мест и выпуска из медицинских колледжей. Проблема низкой заработной платы и как следствие низкой занятости среднего медицинского персонала может рассматриваться как результат монополистического рынка труда. Так очень часто труд медсестер покупает единственная больница или амбулатория в городе или поселке. Это так называемая локальная монополия – единственный производитель медицинских услуг, он же единственный покупатель труда медицинских работников. В последствии монополист устанавливает как цену труда, так и уровень занятости ниже, чем в случае с совершенной конкуренцией. Эта проблема иногда может успешно решаться государством с помощью увеличения законодательно установленной минимальной заработной платы. Если же, как это чаще всего бывает в секторе здравоохранения, государство само выступает работодателем в лице региональных или местных органов власти, оно может ограничиться повышением гарантированного минимума оплаты в данной конкретной сфере деятельности.

Во всем мире сохраняется тенденция усиления специализации и сокращение доли врачей общей практики. Так, в США с 1960 г. по 2010 г. доля врачей общей практики снизилась с 50 до 34% [2]. В странах ОЭСР в целом число врачейросло за последние 15 лет в среднем на 35%, но при этом прирост числа специалистов составил 50%, а врачей общей практики – лишь 20% [3].

В России же с 2004 г. по 2010 г. весь наблюдавшийся прирост численности врачей происходил за счет специалистов. Численность врачей общей практики тоже росла довольно быстрыми темпами. Однако они недостаточны для обеспечения существенных изменений в организации первичной медицинской помощи. На 1 января 2010 г. общее число работающих врачей общей практики достигло 6,5 тыс. человек, в то время как численность участковых терапевтов составила 39,4 тыс., участковых педиатров – 27,8 тыс. человек [4]. С 2005 г. по 2010 г. по специальности «Общая врачебная практика (семейная медицина)» прошли подготовку в клинической ординатуре и на различных циклах повышения квалификации около 7 тыс. врачей. Но около 3 тыс. из них оказались не востребованы и продолжают работать в режиме участкового врача.

Реформирование первичной медицинской помощи имеет большие различия в региональном разрезе. В части субъектов (Татарстан, Республика Карелия, Саха, Чувашия; Хабаровский край, Московская, Ленинградская, Калужская, Белгородская, Воронежская, Самарская, Свердловская, Тверская, Тульская, Омская области, г. Санкт-Петербург) активно реализуют целевые программы развития общей врачебной практики. В то же время в 60% субъектов РФ врачей общей практики – единицы или их нет вообще. Обеспеченность такими врачами составляет 0,28 на 10 тыс. населения. Для сравнения: в европейских странах число врачей общей практики на 10 тыс. жителей в 2012 г. достигло в среднем 8.

Рост специализации врачей объясняется, с одной стороны, усложнением самой медицинской науки, появ-



лением новых методов лечения и т.д., с другой стороны, оплата труда врачей специалистов выше, чем врачей общей практики. Это обуславливает повышение спроса на «узкие» специальности и, как следствие, растет выпуск врачей-специалистов. Во многих странах мира пытаются сдерживать процесс специализации, т.к. он ведет к снижению аллокационной эффективности: использование врачей общей практики менее затратно (и с точки зрения образования, и с точки зрения заработной платы), а эффективность их деятельности выше.

Другая особенность занятости врачей – высокая географическая неравномерность распределения по территориям. Так в России в 2010 г. при средней численности 49,4 врача на 10 тыс. населения регионы, наиболее обеспеченные медицинскими кадрами, опережали средний уровень почти вдвое: Санкт-Петербург (83,5), Чукотский автономный округ (81,6) и Москва (78,6). Но если Владимирская (34,4), Тульская (35,0) или Псковская (34,4) области могут частично компенсировать нехватку врачей за счет близости Москвы и Санкт-Петербурга, то население многих других регионов – например Курганской области (27,7), Ульяновской области (36,4), Республики Ингушетии (23,4), Карачаево-Черкесской Республики (36,4) – лишены такой возможности. Географическая неравномерность распределения медицинских кадров по территории России за последние годы продолжает усиливаться.

Проблема географической дифференциации актуальна и для рынка труда медицинских сестер. В России

в 2010 г. на 10 тыс. человек населения приходилось в среднем 108,6 человек среднего медицинского персонала. При этом наблюдались значительные различия названного показателя по регионам: в Калининградской области – 84,4, в Ленинградской области – 73,1, в Москве – 99,3. В то же время в ряде регионов показатель значительно превышал среднюю величину: в Архангельской области – 139,8, в Калмыкии – 132,5, в Республики Тыва – 136,6, в Эвенкийском автономном округе – 159,6. Таким образом, обеспеченность медсестрами выше в тех регионах, где их заработная плата мало отличается от среднего уровня и ниже там, где больше альтернативных возможностей занятости.

Для изменения ситуации кадровая политика в здравоохранении нашей страны должна быть направлена на оптимизацию:

- Прогнозирования потребности в кадрах конкретных специальностей, планирования их подготовки и переподготовки;
- Научно обоснованной системы набора кадров в медицинские ВУЗы;
- Формирования целевых заказов на подготовку специалистов с заключением договоров между абитуриентами и учебными заведениями;
- Обеспечения взаимодействия с другими ведомствами, организациями и учреждениями по вопросам труда и кадров;
- Совершенствования системы оплаты труда.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.worldbank.org/> - Дата обращения: 25.09.2012.
2. Улугбекова Г.Э. Реформа здравоохранения США: уроки для России //Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» -2012. - №5.
3. OECD, Health Data, 2007. Режим доступа: <http://www.oecd.org/statisticsdata>. - Дата обращения: 21.01.2009.
4. Стародубов В.И., Михайлова Ю.В., Леонов С.А. Кадровые ресурсы здравоохранения Российской Федерации: состояние, проблемы и основные тенденции развития //Электронный научный журнал «Социальные аспекты здравоохранения», -2010, № 1.

ПОСТУПИЛА 26.03.2013



А.В.Пономарев<sup>1</sup>, А.А. Дюжиков<sup>2</sup>, Г.В.Чудинов<sup>2</sup>

## НОВЫЙ МЕТОД ЭКСТРАЦИИ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ ДЛЯ ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

<sup>1</sup>Больница скорой медицинской помощи №2

Россия, 344092, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35

<sup>2</sup>Ростовская областная клиническая больница

Россия, 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170. E-mail: [ekc@aaanet.ru](mailto:ekc@aaanet.ru)

В настоящей работе предпринята попытка осветить ряд технических и тактических особенностей оригинального авторского метода, решающего задачу удаления скомпрометированных эндокардиальных электродов для постоянной электрокардиостимуляции. Метод предусматривает использование параллельного искусственного кровообращения. Кроме того, сформулированы основные показания для использования данной методики. Приведены данные в пользу высокой эффективности, воспроизводимости и безопасности методики.

*Ключевые слова:* удаление эндокардиальных электродов, хирургический подход, искусственное кровообращение.

A.V.Ponomarev<sup>1</sup>, A.A.Duzhikov<sup>2</sup>, G.V.Chudinov<sup>2</sup>

## THE NEW APPROACH OF PERMANENT ENDOCARDIAL LEAD EXTRACTION

<sup>1</sup>Emergency Care Hospital №2

88/35 Bodraya st., Rostov-on-Don, 344092, Russia

<sup>2</sup>Rostov Regional Clinical Hospital

170 Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344011, Russia. E-mail: [ekc@aaanet.ru](mailto:ekc@aaanet.ru)

An attempt to describe some tactical and technical particularities of the new approach of permanent endocardial lead extraction has been made. Extracorporeal circulation is used for direct visual control of targeted leads. Additional recommendations for clinical application of new surgical technique are formulated. High efficacy, reproducibility and low rate of complications have been confirmed.

*Keywords:* lead extraction, surgical approach, extracorporeal circulation.

В связи с интенсивно возрастающим количеством имплантаций электрокардиостимуляторов (ЭКС), ресинхронизирующих систем и кардиовертеров-дефибрилляторов в течение последних десятилетий [1] проблема подхода и тактики удаления эндокардиальных электродов (ЭЭ) становится все актуальней. Это связано с непрерывным ростом не только количества имплантируемых устройств, но и увеличением числа стимулируемых камер сердца [2-4]. Проведение ретроспективного анализа статистического материала наших клиник показало, что если в 2000 г. на одно устройство приходилось 1,28 ЭЭ, то в 2012 г. - уже 1,49 ЭЭ. Прогресс

достигнут за счет изменившегося соотношения одно- и двухкамерных ЭКС в пользу последних, а также широкого внедрения в клиническую практику трехкамерных систем электротерапии аритмий.

Наряду с усложнением устройств [5] ожидается и рост количества осложнений, проявляющихся пролежнями и эрозиями ложа устройств (увеличение габаритов), инфицированием компонентов системы (возрастание времени процедуры имплантации), тромбозом доставляющих вен (больше количество инородных тел в просвете сосуда) и др. К наиболее грозным, жизнеугрожающим, осложнениям относятся сепсис, инфекционный эндокардит,



септикопиемия в результате тромбоэмболического заноса бактериальных вегетаций в малый круг кровообращения [2, 6]. На сегодняшний день разработаны различные способы удаления (экстракции) скомпрометированных, в т.ч. инфицированных, ЭЭ. Существенным недостатком эндоваскулярных методов является высокий риск отрыва электродассоциированных вегетаций со всеми вытекающими последствиями.

Современная классификация показаний к удалению ЭЭ принята в 2009 г. консенсусом экспертов HRS (Общество сердечного ритма, США) и рекомендована к практическому использованию. Стоит отметить, что в настоящее время не существует формальных показаний к удалению ЭЭ, за исключением случаев сепсиса, когда медикаментозное лечение бесперспективно, риск жизнеугрожающих осложнений крайне высок, а необходимость удаления ксеноплантов из полостей сердца ни у кого не вызывает сомнений. Этот аспект проблемы в том же 2009 г. детально проработан экспертами ESC (Европейское общество кардиологов) и также рекомендован к практическому использованию. Недостатком обоих документов является слабая доказательная база - уровень доказательности В достигнут всего лишь в 1/3 перечня показаний к удалению электродов, в остальных 2/3 имеет место низший уровень С. Это обстоятельство определяет необходимость дальнейшего развития путей решения рассматриваемой медицинской проблемы.

Существующие эндоваскулярные методики деимплантации, используя принцип «от простого к сложному» (тракция, внутрисердечная фиксация ЭЭ с последующей тракцией, механическая дезоблитерация ЭЭ, контртракция, трансферморальный захват и контракция внутрисердечного отрезка ЭЭ), позволяют удалить до 95 % эндокардиальных электродов [3, 7]. Однако остается группа пациентов, у которых невозможно удалить ЭЭ используя эндоваскулярные методики в связи с техническими (облитерация или отсутствие внутреннего просвета ЭЭ, фрагментация электрода и др.) или патофизиологическими проблемами, связанными с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений (массивные вегетации, угроза разрыва камер сердца или стенки «оставляющего сосуда», развитие жизнеугрожающих нарушений ритма). Также в последние годы значительно увеличилось количество пациентов, имеющих не только нарушения проводящей системы сердца, но и сопутствующую (а в некоторых случаях и ведущую) патологию клапанного аппарата сердца и коронарных артерий.

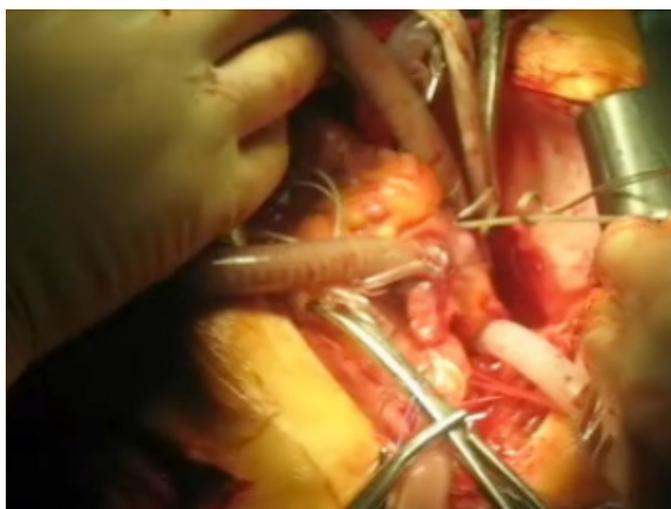
Мы считаем, что для этой группы пациентов, как и для пациентов с инфекционным эндокардитом и сепсисом, наиболее адекватным и безопасным методом деимплантации ЭЭ является кардиохирургическая методика с использованием искусственного кровообращения (ИК) и заменой эндокардиальных электродов на эпикардиальные системы стимуляции. В своей ежедневной работе мы придерживаемся следующих показаний к кардиохирургическому решению задачи по удалению скомпрометированных ЭЭ:

1. Неэффективность эндоваскулярного подхода в предыдущих попытках;
2. Необходимость имплантации эпикардиальной системы у стимуляционно-зависимых пациентов;

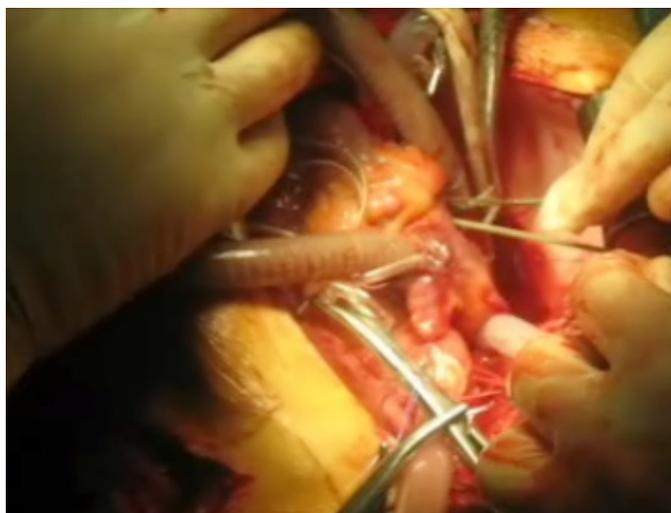
3. Наличие электрод-ассоциированных вегетаций размером более 20 мм;
4. Показания к кардиохирургическому пособию при сочетанной патологии;
5. Выбор пациента.

В Ростовском областном кардиохирургическом центре разработана и внедрена в практику методика удаления эндокардиальных электродов в условиях ИК с помощью адаптированной проволоочной петли. Сущность метода состоит в выделении желудочковой части электрода из эндокардиальных сращений правого желудочка контртракционным движением петли в условиях параллельного ИК.

Более детальное рассмотрение указанного подхода предполагает выполнение на подготовительном этапе операции полной срединной стернотомии, перикардотомии, канюляции аорты и раздельной канюляции полых вен. Турникеты над венами пережимаются. Перфузиолог обеспечивает проведение параллельного ИК с поддержанием стабильной интраоперационной гемодинамики. Выполняется косо-продольная атриотомия передней-боковой стенки правого предсердия, соединяющая среднюю часть *crista terminalis* с фиброзным кольцом трикуспидального клапана в районе кава-трикуспидального перешейка. На усмотрение хирурга канюлируется коронарный синус или кровь из него возвращается в аппарат искусственного кровообращения коронарным отсосом. Осматриваются правые отделы сердца. Вегетации и тромбы удаляются. Правожелудочковые электроды пересекаются в пределах предсердия. Центральный отрезок электрода помещается в просвет проволоочной петли (Рис.1), которая продвигается в правый желудочек до упора. Хирург захватывает электрод зажимом и осуществляет его тракцию, одновременно выполняя контртракцию миокарда в области электродно-миокардиального контакта проволоочной петлей (Рис. 2). Как вариант, манипуляция выполняется аналогичным путем после проведения в просвет электрода самофиксирующегося стилета. Этот прием обеспечивает передачу тракционного усилия непосредственно к головке электрода, т.е. в зону максимальной выраженности спаечного процесса. Центральные отрезки электродов извлекаются (Рис. 3). Данный этап операции теоретически может быть осложнен развитием диссекции или даже разрыва миокарда правого желудочка. Важным преимуществом излагаемого подхода является возможность незамедлительно обнаружить и скорректировать подобные осложнения. Далее выполняется доступ в проекции ложа антиаритмического устройства или внутритканевой порции периферического отрезка ранее оставленного электрода(ов). Выделенные таким приемом периферические отрезки эндокардиальных электродов удаляются простой тракцией. Последняя манипуляция технически несложна, поскольку периферический отрезок электрода является изодиаметрическим, а его внутрисердечные сращения разделены в ходе предыдущих этапов операции. Заканчивают операцию деканюляцией сердца, ушиванием аорто- и атриотомических отверстий, имплантацией эпикардиальной или миокардиальной ЭКС системы, ушиванием операционных ран. Тактическим вариантом является оставление временной ЭКС системы у больных без стимуляционной зависимости.



**Рис 1.** Центральный отрезок правожелудочкового электрода продет сквозь адаптированную проволочную петлю для контракции миокарда.



**Рис 2.** Момент контракции.левой рукой хирург выполняет тракцию отрезка ЭЭ. Одновременно правой рукой он осуществляет контракцию рабочим участком проволочной петли на область электродо-миокардиального контакта.



**Рис 3.** Центральный отрезок ЭЭ извлечен. Адаптационная проволочная петля находится в полости правого желудочка.



За период с 2006 г. по 2013 г. в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Кардиохирургического центра «Ростовской областной клинической больницы» с помощью данной методики прооперированно 26 пациентов – из них 16 мужчин, 10 женщин. У 9 из них ранее была предпринята неудачная попытка экстракции электродов с помощью интервенционных методик. Во всех случаях достигнут клинический успех - полное удаление скомпрометированных ЭЭ.

Наши данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Данный метод экстракции ЭЭ является эффективным, экономически низкочастотным и легко воспроизводимым.
2. В наиболее тяжелых клинических ситуациях, осложненных вторичным инфекционным эндокардитом и угрозой ТЭЛА, изложенный подход необходимо рассматривать в качестве хирургического вмешательства первого выбора.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Состояние сердечно-сосудистой хирургии в РФ в 2011 г. - М., 2012.
2. Revishvili A.S. Quality standards of devices therapy. Surgical complications // Europace-2005.-Abstr. 667.-Prague.,2005.
3. Byrd C.L. Management of implant complications. In Clinical Cardiac Pacing and Defibrillation / Eds.Ellenbogen K.A., Wilkoff B.L. et al. – Philadelphia, 2000.
4. Madigan N.P.,CurtisJ.J. et al. Difficulty of extraction of chronically implanted tined ventricular endocardial leads// J. Am. Coll. Cardiol.-1984.-Vol.3.-P.724.
5. Domenichini G.,Gonna H.,Dhillon P. et al. Evolution mechanical dilator sheath as first line approach in complex transvenous lead extraction : clinical and procedural impact//Abstract's book. XV International symposium on progress in clinical pacing.-Rome 2012.-P.117.
6. Bohm A.,Pinter A.,Duiray G. et al.Complications due to abandoned noninfected pacemaker leads// Clin.Electrophysiol.-2001.-Vol.24.-P.1721-1724.
7. Levine P.A. Should lead explantation be the practice standard when a lead needs to be replaced?// Pacing Clin.Electrophysiol.-2000.-Vol.23.-P.421-422.

ПОСТУПИЛА 09.04.2013

# 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)