



# Медицинский вестник

ЮГА РОССИИ



**А.Н. РЫМАСHEВСКИЙ, Ю.Л. НАБОКА, М.В. ПОТАПОВА,  
Е.Д. СЛЮСАРЕВА, Р.С. ГЕВОРКЯН, А.В. КАДЕТОВ,  
Н.А. КРАСНИКОВА**

*Современные проблемы абдоминального родоразрешения*

**З.М. ЕНИКЕЕВА, Э.Н. АХМАДЕЕВА, Р.Ф. АГЗАМОВА**

*Клиническое течение, осложнения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей*

**П.Е. КРАЙНЮКОВ, С.А. МАТВЕЕВ**

*Эффективность использования иммуномодулирующей терапии при гнойных заболеваниях кисти*

**Ц. ДОЙЧИНОВА, Г. ГАНЧЕВА, Д. ШАЛАМАНОВ, Р. НЕНОВА,  
С. ИВАНОВА, Й. ПЕТКОВ**

*Случай кожной формы антракса*

**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. Гатагонова 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 – учебная типография  
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2013 г.

Подписано в печать 10.06.2013 г. Зак. 196.  
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

### ► Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С.

Патофизиологические основы современной фармакотерапии острой ишемии головного мозга. Место ноотропов и антиоксидантов в нейропротекции

### ► Прометной Д.В., Спиридонова Е.А., Румянцев С.А., Шаршов Ф.Г.

Причины смертности детского населения (обзор литературы)

### ► Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Потапова М.В., Слюсарева Е.Д., Геворкян Р.С., Кадетов А.В., Красникова Н.А.

Современные проблемы абдоминального родоразрешения

### ► Шестопалов А.В., Шестопалова М.А., Дудникова Э.В., Колмакова Т.С., Чистяков В.А.

Кишечная микрофлора и гигиеническая теория атопии

### Gantsgorn E.V., Khloponin D.P., Maklyakov Yu.S.

Pathophysiological Basics of Acute Brain Ischemia  
Modern Pharmacotherapy. Nootropics and Antioxidants' Role in Neuroprotection .....4–12

### Prometnoy D.V., Spiridonova E.A., Rumiantsev S.A., Sharshov F.G.

Causes of Children's Mortality (Review) .....13–19

### Rymashevsky A.N., Naboka J.L., Potapova M.V., Slyusareva E.D., Gevorkyan R.S., Kadetov A.V., Krasnikova N.A.

Contemporary Problems of Abdominal Delivery .....20–24

### Shestopalov A.V., Shestopalova M.A., Dudnikova E.V., Kolmakova T.S., Chistyakov V.A.

Gut Microbiota and Hygiene Theory of Atopy .....25–30

## Оригинальные статьи

### ► Бельх Н.А.

Распространенность и причины железодефицитных состояний у детей грудного возраста

### ► Вербицкая О.Г., Попова В.А., Афонин А.А., Александрова А.А., Золотухин П.В., Шкурят Т.П.

Клинико-диагностическое значение определения лептина и андрогенов у мальчиков и подростков с ожирением

### ► Водопьянов С. О., Полеева М. В., Телесманич Н. Р., Водопьянов А. С., Агафонова В. В.

Ретроспективный анализ культур *Vibrio cholerae* non O1/non O139, выделенных от людей, на территории республики Узбекистан с 1987 по 1990 гг., с помощью гис «холера-штаммы-VNTR»

### ► Добровольский А.С., Галущенко О.В.

Исследование частоты сердечных сокращений спортсменов-гиревиков во время тренировки по методу повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха

### ► Долотова Л.Ф., Эстрин В.В.

Клинико-диагностические критерии оксидативного стресса у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и антиоксидантная терапия с использованием селеназы

### ► Еникеева З.М., Ахмадеева Э.Н., Агзамова Р.Ф.

Клиническое течение, осложнения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей

### ► Ильяшенко Н. С., Сидоренко О. А., Сизякина Л. П.

Комплексный подход к терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным грибковой инфекцией

### ► Капранов С.В., Агарков В.И., Коктышев И.В.

Физическое развитие детей, посещавших детские образовательные учреждения в районах города с различной экологической ситуацией

### Belykh N.A.

Prevalence and Causes of Iron Deficiency in Infants .....31–36

### Verbitskaya O.G., Popova V.A., Afonin A.A., Aleksandrova A.A., Zolotukhin P.V., Shkurat T.P.

Clinicodiagnostic Value of Determination of Leptin and Androgenic Hormones in Boys and Teenagers with Obesity .....37–43

### Vodopjanov S.O., Poleeva M.V., Telesmanich N.R., Vodopjanov A.S., Agafonova V.V.

Retrospective Analysis of Cultures *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139, Secured from People of Republic Uzbekistan with 1987 for 1990, by VNTR-analysis.....44–48

### Dobrovolski A.S., Galuschenko O.V.

Study of Heart Rate in Kettlebell Lifters Training on the Method of Repeated Exercises with a Rest Interval Decreases.....49–54

### Dolotova L.F., Estrin V.V.

Clinical and Diagnostic Criteria for Oxidative Stress of Newborns with Respiratory Distress Syndrome and Antioxidant Therapy with Selenase®.....55–59

### Enikeeva Z.M., Akhmadeeva E.N., Agzamova R.F.

Clinical Course Complications of the Hemorrhagic Fever in Children with Renal Syndrome.....60–64

### Ilyashenko N.S., Sidorenko O.A., Sizyakina L.P.

Integrative Approach to Therapy of Patients with Diabetes Mellitus Type 2 Complicated by Mycotic Infection.....65–69

### Kapranov S.V., Agarkov V.I., Koktyshov I.V.

Physical Development of Children in Preschools of City with Different Ecological Situation.....70–75

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>► <b>Крайнюков П.Е., Матвеев С.А.</b><br/>Эффективность использования иммуномодулирующей терапии при гнойных заболеваниях кисти</p> <p>► <b>Куценко И. И., Бабичева М. С.</b><br/>Оптимизация оценки степени тяжести цефалгической формы предменструального синдрома</p> <p>► <b>Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Яновская Т.А.</b><br/>Динамическое определение Toll-рецепторов у больных с язвенным колитом</p> <p>► <b>Мамедова Л.Н. , Тарасова Г.Н., Чумакова Е.А., Столярова И.Г.</b><br/>Особенности течения ишемической болезни сердца у пациентов с 5-летним анамнезом инфаркта миокарда в зависимости от приверженности к терапии</p> <p>► <b>Нижевич А.А., Ахмадеева Э.Н., Кучина Е.С., Туйгунов М.М., Сатаев В.У.</b><br/>Региональные генотипы Helicobacter Pylori среди детей с гастродуоденальными заболеваниями в Республике Башкортостан</p> <p>► <b>Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Потапова М.В., Слюсарева Е.Д., Геворкян Р.С., Кадетов А.В., Терехина Л.А.</b><br/>Анализ факторов риска развития гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения</p> <p>► <b>Сафроненко А.В.</b><br/>Цитокиновый профиль и функциональные резервы эндотелия у больных рефрактерной артериальной гипертензией</p> <p>► <b>Семисалов С.Я., Качанов В.А.</b><br/>Качество жизни больных в отдаленном периоде хирургического лечения травматических эпидуральных гематом головного мозга</p> <p>► <b>Телесманич Н.Р., Полеева М.В., Ломов Ю.М., Агафонова В.В.</b><br/>Спектр углеводной специфичности рецепторов адгезии холерных вибрионов не O1/не O139 серологических групп</p> <p>► <b>Харламов Е.В., Орлова С.В., Шкурина А.В.</b><br/>Оценка изменения показателей уровня физического здоровья студентов с учетом соматотипов</p> <p>► <b>Чернов В.Н., Родаков А.В., Байрамов Р.Н.</b><br/>Местное лечение гнойных ран с использованием повязки со стелланином-пэг 3%</p> | <p><b>Krayniukov P.E., Matveev S.A.</b><br/>Efficiency of Use of Immunomodulating Therapy at Purulent Diseases of the Hand.....76–79</p> <p><b>Kutshenko I.I., Babicheva M.S.</b><br/>Optimization Assessment of Severity Cephalgic Form of Premenstrual Syndrome.....80–85</p> <p><b>Lebedenko A.A., Tarakanova T.D., Yanovskaya T.A.</b><br/>Geometrical and Spectral Methods of Heart Rate Variability in Adolescents with Arterial Hypertension.....86–89</p> <p><b>Mamedova L.N., Tarasova G.N., Chumakova E.A., Stolyarova I.G.</b><br/>Dynamically Determine Toll-Receptors Patients with Ulcerative Colitis.....90–93</p> <p><b>Nijevitch A.A., Akhmadeeva E.N., Kuchina E.S., Tuygunov M.M., Sataev V.U.</b><br/>Regional Genotypes of Helicobacter Pylori in Children with Gastroduodenal Pathology in the Republic of Bashkortostan.....94–97</p> <p><b>Rymashevsky A.N., Naboka J.L., Potapova M.V., Slysareva E.D., Gevorkyan R.S., Kadetov A.V., Terekhina L.A.</b><br/>The Analysis of Risk Factors of Purulent-Septic Complications Development after Abdominal Delivery.....98–101</p> <p><b>Safronenko A.V.</b><br/>Cytokines and Functional Reserves of Endothelium in Patients with Resistant Arterial Hypertension.....102–105</p> <p><b>Semisalov S.Ya., Kachanov V.A.</b><br/>Quality of Life of the Patients in the Remote Period of Surgical Treatment Traumatically Epidural Haematomas of a Head Brain.....106–110</p> <p><b>Telesmanich N.R., Poleeva M.V., Lomov Yu.M., Agafonova V.V.</b><br/>A Spectrum of Carbohydrate Specificity of Receptors of Adhesion of Vibrio Cholerae non-O1, non-O139.....111–115</p> <p><b>Kharlamov E.V., Orlova S.V., Shkurina A.V.</b><br/>Assessment of Change of Indicators of Level of Physical Health of Students Taking into Account Somatotypes.....116–119</p> <p><b>Chernov V.N., Rodakov A.V., Bayramov R.N.</b><br/>Local Treatment of Purulent Wounds by Use of Bandage with Stellanin-Peg 3%.....120–123</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Клинический случай

|                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>► <b>Дойчинова Ц., Ганчева Г., Шаламанов Д., Ненова Р., Иванова С., Петков Й.</b><br/>Случай кожной формы антракса</p> | <p><b>Doychinova Ts., Gancheva G., Shalamanov D., Nenova R., Ivanova S., Petkov J.</b><br/>A The Case of Cutaneous Anthrax.....124–127</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



Е.В. Ганцгорн, Д.П. Хлопонин, Ю.С. Макляков

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. МЕСТО НООТРОПОВ И АНТИОКСИДАНТОВ В НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии и клинической фармакологии.*

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

Разработка методов защиты головного мозга от повреждающего действия ишемии является приоритетным направлением современной фармакологии. В работе представлен обзор современных лекарственных препаратов для коррекции последствий ишемии головного мозга. На основании раскрытия основных патофизиологических механизмов церебральной ишемии определены наиболее важные направления нейропротекции. Среди различных механизмов гибели нейронов важнейшее значение придается развитию оксидантного стресса, возникающего в результате дисбаланса про- и антиоксидантных систем организма и чрезмерного образования активных форм кислорода в условиях нарушенного кровоснабжения головного мозга. В связи с этим перспективным и обоснованным направлением нейропротекции может считаться применение церебропротекторов из групп ноотропов и антиоксидантов, предотвращающих свободнорадикальные процессы, снижающих потребность головного мозга в кислороде, увеличивающих его толерантность к ишемической гипоксии. Кроме того, получены свидетельства, иллюстрирующие положительный эффект эндогенного антиоксиданта, мелатонина, в сокращении ишемического повреждения головного мозга. Результаты этих исследований указывают на потенциальную важность использования мелатонина для расширения возможностей нейропротекции при церебральной ишемии.

*Ключевые слова:* церебральная ишемия, оксидантный стресс, нейропротекция, ноотропы, мелатонин.

E.V. Gantsgorn, D.P. Khloponin, Yu.S. Maklyakov

## PATHOPHYSIOLOGICAL BASICS OF ACUTE BRAIN ISCHEMIA MODERN PHARMACOTHERAPY. NOOTROPICS AND ANTIOXIDANTS' ROLE IN NEUROPROTECTION

*Rostov State Medical University,*

*Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology.*

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

The methodology of brain protection from acute ischemic damage is a primary aim of modern pharmacology. The paper represents a review of modern drugs diminishing brain ischemia subsequences. The most important directions of neuroprotection are determined by cerebral ischemia fundamental pathophysiological mechanisms. An oxidative stress is considered to be one of the keystones among various neural cells death mechanisms, which is caused by an imbalance between pro- and antioxidant organism's systems, and reactive oxygen species hyperproduction in the insufficient cerebral bloodflow conditions. Therefore the administration of cerebroprotective drugs of nootropic and antioxidant nature preventing free radical processes, decreasing an oxygen brain consumption and increasing brain tolerability to acute hypoxia and ischemia is regarded to be promising and feasible direction of neuroprotection. This paper also summarizes obtained evidences of beneficial effects of endogenously produced antioxidant melatonin in reducing brain ischemic damage. The investigation results indicate the potential importance of melatonin usage for the neuroprotective therapy improvement in cerebral ischemia.

*Keywords:* cerebral ischemia, oxidative stress, neuroprotection, nootropics, melatonin.





Четкое понимание механизмов повреждающего действия острой ишемии головного мозга (ИГМ) развивалось постепенно на протяжении последних десятилетий. Принято считать, что степень повреждающего действия ишемии определяется прежде всего глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока [1, 2]. При этом важная роль принадлежит медиаторному дисбалансу и генетическим факторам, определяющим степень переносимости кислородного голодания, темп и выраженность развития ишемических изменений [3–5]. Таким образом, возникновение инсульта всегда является результатом целого комплекса патофизиологических воздействий, ведущего к острой ИГМ в результате нарушения морфофункциональных свойств сосудов головного мозга (ГМ), дисрегуляции системной гемодинамики и гемостаза.

Независимо от причины в ходе ИГМ всегда развивается каскад патобиохимических изменений или «ишемический каскад», основными звеньями которого являются [6, 7]:

1. Снижение мозгового кровотока (энергетический дефицит).
2. Избыток глутамата, глутаматная «эксайтотоксичность».
3. Внутриклеточное накопление  $\text{Ca}^{2+}$ .
4. Активация внутриклеточных ферментов.
5. Повышение генерации активных форм кислорода (АФК), активация свободно-радикальных процессов (СРП) («оксидантный стресс»).
6. Экспрессия генов раннего реагирования.
7. «Отдалённые» последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и др.).
8. Некроз, апоптоз и прочие формы гибели нейронов.

Инициаторным механизмом в запуске «ишемического каскада» является снижение мозгового кровотока с развитием дефицита  $\text{O}_2$ , а, следовательно, и энергии. В аэробных условиях (т.е. при достаточном уровне  $\text{O}_2$ , обеспечиваемом адекватным кровоснабжением) продукты гликолиза, окисления жирных кислот и аминокислоты окисляются с участием  $\text{O}_2$  в дыхательной цепи митохондрий в цикле Кребса, а энергия аккумулируется в форме аденозинтрифосфата (АТФ), причем окисление 1 молекулы глюкозы дает 38 молекул АТФ [2, 6, 7]. При ишемии энергопродукция осуществляется путем анаэробного гликолиза, реакции которого завершаются образованием только 2 молекул АТФ и накоплением лактата. Клетка в этих условиях расходует гликоген, однако такая стабилизация обычно бывает недолгой и сопровождается достаточно быстрым истощением запасов последнего [6, 8]. Увеличение конечного продукта анаэробного гликолиза – лактата провоцирует внутриклеточный ацидоз. На ранних этапах ишемии его можно рассматривать в качестве защитной реакции, так как снижение водородного показателя (рН) оказывает стабилизирующее действие на клеточные мембраны. Но прогрессирование ацидоза вызывает денатурацию некоторых белков и формирование в цитоплазме характерных включений, что проявляется в форме помутнения цитоплазмы («мутное набухание», «зернистая дистрофия»). Дальнейшая усиленная продукция лактата приводит к лимитирующей адаптации метаболическому лактацидозу. На этой стадии гипоксии в клетке формируется истинный дефицит АТФ, поскольку аэробный механизм не функционирует из-за кислородного дефицита, а анаэробный — из-за ацидоза [8].

Наибольшие нарушения возникают в градиент-создающих и сократительных системах клетки, в частности,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ . Дефицит энергии не дает этому ферменту нормально работать, что выражается в утрате  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  градиента. В результате клетки теряют ионы  $\text{K}^+$ , а вне клетки возникает его избыток. Частичная утрата потенциала покоя делает клетки менее возбудимыми. Важнейшим из прямых последствий повреждения  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  насоса является проникновение в клетку избытка  $\text{Na}^+$ , вызывающего гипергидратацию и церебральный отек [1]. По своей сути локальный отек ГМ является адаптивным саногенетическим процессом, т.к. способствует снижению концентрации гистотоксических веществ в очаге и пограничной с ним зоне, а также обеспечивает свободный доступ иммуокомпетентных клеток в эти области. Одновременно, в связи с первичным повреждением сосудов и вторичным нарушением проницаемости сосудистой стенки начинают формироваться геморрагические очаги с распадом форменных элементов крови, образованием гемосидерина и фибрина [9].

На второй стадии «ишемического каскада», через 10–30 мин. с момента его возникновения, происходит высвобождение из пресинаптических нервных окончаний избыточных количеств глутамата, который оказывает цитотоксическое воздействие и является основной причиной разрушения клеточных мембран (феномен «глутаматной эксайтотоксичности») [9]. Возбуждение глутаматных N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов приводит к активации  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, усилению поступления внеклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку и высвобождению внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  из депо, активизируя различные ферментные системы. Это обуславливает нарушение фосфорилирования белков, расщепление фосфолипидов, высвобождение арахидоновой кислоты, образование токсичных продуктов, свободных радикалов (СР), повреждающих рибонуклеиновую кислоту (РНК) и дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и оказывающих цитотоксическое, иммуно- и мутагенное действие. СР — это отдельные атомы, группы атомов или молекулы с неспаренным электроном, занимающим наружную орбиту, которая придает молекуле отчетливые химические и физические свойства: высокую реактивность и магнитный момент (магнетизм). Реакции и процессы, идущие с участием СР, называют СРП, при этом электронную потерю называют окислением. Наряду с набуханием митохондрий процесс смещается в цитоплазму и выходит на межклеточный уровень, делая гипоксию тканевой. Эти стадии «ишемического каскада» уже не могут быть реверсированы путем восстановления притока  $\text{O}_2$  или реперфузией [3, 8].

Образование токсичных СР или продуктов, их генерирующих, обуславливает формирование пятой стадии «ишемического каскада», которая характеризуется повышенным синтезом NO, генерацией АФК, активацией СРП с развитием оксидантного стресса [1, 10]. В организме человека и животных выявлена сложная сеть СРП. Среди них особое место отводят образованию двух типов СР: АФК, а также радикалам органического происхождения, появляющимся при перекисном окислении липидов (ПОЛ) [2]. Основной механизм токсичности АФК заключается в их способности иницировать ПОЛ, основным субстратом которого являются полиненасыщенные жирные кислоты плазмолеммы [11]. Агрессивные метаболиты  $\text{O}_2$  и продукты ПОЛ потенцируют нейротоксический эффект глутамата, ведут к постепенному нарастанию концен-



трации метаболитических ядов (эндогенной интоксикации) и включают механизмы гибели нервных клеток. При этом реакция тканей, граничащих с очагами деструкции, направлена на противостояние их повреждающим воздействиям, которые при неэффективности механизмов детоксикации обуславливают прогрессирование ИГМ [9].

Далее возникают отдаленные последствия «ишемического каскада», такие как реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, выраженные морфофункциональные нарушения ГЭБ и др. Они приводят к проникновению в кровь нейроспецифических белков, стимулирующих образование аутоантител, появление которых способствует еще более значимому повреждению нервной ткани и еще большему нарушению проницаемости ГЭБ с активацией уже вторичной аутоиммунной реакции [1, 6, 12, 13].

Таким образом, инсульт является не одномоментным событием, а многоступенчатым процессом, развивающимся во времени с эволюцией ишемии от незначительных функциональных изменений до необратимого структурного повреждения ГМ [14]. Анализ динамики молекулярно-клеточных механизмов, запускаемых ИГМ, установил четкую временную последовательность их «включения». Каждый этап «ишемического каскада», тем самым, является потенциальной мишенью для фармакотерапевтических воздействий. Чем раньше прервется каскад, тем больший эффект можно ожидать от терапии. На этом базируется концепция «окна терапевтических возможностей» – периода времени после возникновения ишемического инсульта (ИИ), в течение которого проведение адекватной терапии может уменьшить степень повреждения ГМ, улучшить исход заболевания. При этом основной мишенью фармакотерапии является остающаяся жизнеспособной в зоне ишемии область «ишемической полутени» [10, 15]. В лечении инсульта принято выделять недифференцированную (базисную), не зависящую от характера инсульта (ишемический или геморрагический), и дифференцированную (специфическую) терапию, напротив, определяемую его характером [9].

Под базисной терапией подразумевают основные терапевтические стратегии, направленные на стабилизацию состояния тяжело больных пациентов и коррекцию тех нарушений, которые могут осложнить восстановление неврологических функций [16]. В остром периоде острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) базисная терапия включает поддержание функций дыхания и кровообращения, коррекцию метаболитических и волевых нарушений, контроль уровня артериального давления, купирование внутричерепной гипертензии и отека ГМ, профилактику и лечение вегетативно-трофических расстройств и осложнений (пневмония, инфекция мочевыводящих путей и др.) [17].

В комплексной интенсивной терапии ОНМК особую важность приобретает назначение дифференцированного лечения, проводимого в соответствии с характером НМК, локализацией, распространенностью очага поражения и зависящего от патогенетических особенностей заболевания. Дифференцированная терапия ИИ включает, в первую очередь, реперфузию, предназначенную для нормализации кровоснабжения ГМ с помощью вазоактивных лекарственных препаратов (ЛП) и ЛП, влияющих на свертываемость крови. В настоящее время одним из наиболее эффективных методов реперфузионной терапии является тромболитическая, в частности, введение ЛП тканевого активатора плазминогена. Для предупреждения даль-

нейшего тромбообразования и кардиогенных эмболий в ранние сроки (в первые часы и дни) под строгим контролем показателей коагулограммы проводится также антикоагулянтная терапия [14, 18].

Еще одним важным направлением специфической терапии ИИ является нейропротекция. Нейропротекторная терапия сложна и вариабельна, так как отражает разнообразие механизмов ишемического повреждения тканей ГМ. Практически для каждого этапа «ишемического каскада» разработан и прошел испытания хотя бы один ЛП – нейропротектор [18, 19]. По данным многих экспериментальных и клинических исследований, раннее применение нейропротекторов позволяет: 1) увеличить долю транзиторных ишемических атак и «малых» инсультов среди ОНМК по ишемическому типу; 2) значительно уменьшить размеры инфаркта мозга; 3) удлинить период «терапевтического окна», расширяя возможности для тромболитической терапии; 4) осуществлять защиту от реперфузионного повреждения [20].

Согласно Е.И. Гусеву и В.И. Скворцовой (2001–2006), условно выделяют два основных направления нейропротекторной терапии [6, 7, 12, 13]. **Первичная нейропротекция** направлена на прерывание острых механизмов гибели нейроцитов (реакций глутамат-кальциевого каскада, СРП), должна начинаться с первых минут ИГМ и продолжаться на протяжении первых 3–х суток инсульта, особенно активно в первые 12 ч. **Вторичная нейропротекция** направлена на уменьшение выраженности отсроченных последствий ИГМ (гиперпродукции NO, оксидативного стресса, активации микроглии, экспрессии провоспалительных цитокинов, локального воспаления, митохондриальной дисфункции, апоптоза), может начинаться спустя 3–6 ч после развития ИИ и должна продолжаться, по меньшей мере, 7 дней [19]. Вторичная нейропротекция имеет не только терапевтическую, но и профилактическую значимость. В целом, любое патогенетическое воздействие, направленное на торможение процессов протеолиза в очаге первичного повреждения и уменьшение выраженности вторичных нейродеструктивных факторов в перифокальной зоне, носит характер нейропротекторного [6, 12, 13, 20].

#### Фармакология ноотропов и их применение при ОИГМ

Нейропротекторы с трудом поддаются классификации: сотни ЛП имеют различное строение и неодинаковый механизм действия. Ряд авторов [19, 20] выделяют истинные ноотропы (ведущее свойство — улучшение когнитивных функций: внимания, памяти, способности к анализу ситуации, принятию решений, ориентации в пространстве) и ноотропоподобные средства, обладающие поливалентным комплексным нейропротекторным действием:

#### ИСТИННЫЕ НООТРОПЫ

1. Производные пирролидона (рацетамы): пирацетам (ноотропил), анироцетам, оксирацетам, фенотропил;
2. Препараты, усиливающие холинергические процессы: холина альфосцерат (глиатилин);
3. Нейропептиды и их аналоги, производные витаминов, нейроаминокислот: церебролизин, кортексин, семакс, энцефабол, ноопепт;



4. Препараты, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (ВАК): мемантин.

### НООТРОПОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА

1. ГАМК–ергические ЛП: глицин, пикамилон, фенибут;
2. Церебральные вазодилататоры: винпоцетин (кавинтон), пентоксифиллин, ницерголин;
3. Антиоксиданты и мембранопротекторы: токоферол, мексидол;
4. Блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ –каналов: нимодипин, циннаризин;
5. Активаторы метаболизма ГМ: актовегин, инстенон, L–карнитин;
6. Разные: препараты женьшеня, лимонника, экстракт гинкго билоба.

Разработка и внедрение в практику в 70–80 гг. XX века ноотропных ЛП открыли принципиально новый этап в развитии психофармакологии. С появлением ноотропов, основной направленностью действия которых является активирующее влияние на интегративную деятельность ГМ и восстановление нарушений высшей нервной деятельности, впервые появилась возможность целенаправленного фармакологического воздействия на когнитивные функции, а также проявления психического и неврологического дефицита при органическом поражении ГМ [21]. В отличие от психостимуляторов мобилизующего типа ноотропы не вызывают психомоторного возбуждения, истощения функциональных возможностей организма и толерантности, не обладают эйфорогенным и наркогенным потенциалом. Для ноотропов также свойственна низкая токсичность и отсутствие выраженных нежелательных эффектов даже в субтоксических дозах (за исключением ряда холинергических ЛП). Известно, что основной характеристикой действия ноотропов является их специфическое активирующее влияние на высшие интегративные функции ГМ и восстановление нарушений ЦНС. Так, ноотропы приводят к улучшению памяти, внимания, мышления, пространственной ориентации, расширению объема восприятия, повышению способности к анализу и оценке ситуации, принятию решений, поэтому нейрометаболический эффект этой группы ЛС определяет их способность облегчать процессы обучения, способствовать усвоению новой информации и ее анализу, улучшению качества запоминания. В то же время антигипоксическое и адаптогенное действие ноотропов обуславливает повышение устойчивости ГМ к действию аверсивных факторов, особенно в случае возникновения стрессовых ситуаций (экстремальные физические нагрузки, гипоксия, интоксикация) [21, 22].

В основе терапевтического действия ноотропных ЛП лежит несколько механизмов [23]:

- **Улучшение энергетического статуса клеток ГМ:** ноотропы активируют аденилатциклазу, увеличивая синтез АТФ, повышают активность ферментов дыхательной цепи, гликолиз, утилизацию глюкозы.
- **Активация пластических процессов в ЦНС:** ноотропы увеличивают синтез РНК, белков, фосфолипидов клеточных мембран, что обеспечивает образование информационных макромолекул.
- **Активация важнейших нейромедиаторных процессов, играющих роль в обучении и памяти:** ноотропы стимулируют ГАМК–, глутамат–, ацетилхолин–, дофамин–, серотонин– и адренергические

влияния, что приводит к повышению когнитивных функций ГМ, процессов обучения и памяти.

- Следствием улучшения нейромедиаторных процессов в ЦНС является **улучшение процессов синаптической передачи** – облегчается обмен информацией между полушариями ГМ.
- **Улучшение мозгового кровообращения.**
- **Мембраностабилизирующее действие.**

Спектр клинического применения ноотропов чрезвычайно обширен и включает различные формы НМК (инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, преходящие НМК), нейроциркуляторную дистонию, хронический алкоголизм, нейроинфекции, задержку психического развития у детей, а также возрастные нарушения интегративной функции ГМ и памяти, хронический психоэмоциональный стресс и т.п. [19, 20, 24].

Несмотря на почти 40 лет, прошедшие с момента открытия ноотропов, до настоящего времени этот класс психотропных ЛС остается наиболее дискуссионным. Относясь к группе психоаналептиков согласно принятой у нас в стране классификации психотропных ЛП, ноотропы не нашли отражения во многих учебниках по психиатрии и психофармакологии, изданных в других странах. Неоднозначный характер этой групп ЛС предопределил еще автор ноотропной концепции К. Giurgea (1972), который писал, что ноотропные средства фактически неэффективны в классических нейрорпсихофармакологических экспериментах и не имеют типичных психофармакологических показаний. А предложенное им определение ноотропов как препаратов, улучшающих не только мнестические, но и интеллектуальные функции у человека, скорее отражало идеалистические представления автора об этой группе ЛС. В последующие годы для выявления ноотропных свойств были предложены методы тестирования поведения животных, основанные на анализе влияния изучаемых ЛП на обучение и запоминание в норме и в условиях экспериментальных нарушений когнитивных функций. В то же время до сих пор не разработана методика проведения клинко–фармакологических исследований ноотропов, о чем свидетельствует отсутствие комплекса унифицированных квантифицированных методов оценки специфического ноотропного действия (по сравнению, например, с антидепрессантами, нейролептиками и транквилизаторами) [21, 24].

Дискуссионность этого класса ЛП также обусловлена недостаточностью данных, объясняющих специфические морфо–функциональные основы механизма их действия. Если принцип действия антидепрессантов базируется на их влиянии на норадреналин– и серотонинергическую, нейролептиков – на дофаминергическую, транквилизаторов – на ГАМК–ергическую нейротрансмиттерные системы, то эффект ноотропов обусловлен скорее комплексным воздействием на целый ряд нейромедиаторных (и не только) систем. Ноотропы, таким образом, имеют множественные точки приложения действия, вовлекая в его механизм большое число анато–функциональных систем – нейротрансмиттерных, сосудистых, метаболических, реологических и т.д. Мультикомпонентность действия этих ЛП тем самым расширяет компенсаторные возможности ГМ. Эта особенность механизма действия ноотропов определяет масштабность палитры показаний к их применению и отражается во множестве синонимов для их обозначения, которые приводятся в специальной литературе – нейрометаболические церебропротекторы,





нейрорегуляторные, нейрометаболические средства, нейропротекторы, ангиопротекторы и др. [24].

Термин «ноотропы» (греч. *noos* – мышление, разум, *tropos* – стремление) был принят в 1972 г., спустя два года после появления на мировом рынке пирацетама, разработанного бельгийской фирмой *UCB Pharma*. Основы ноотропной концепции сформировались к 80-м годам прошлого века, когда начали появляться и другие ЛП пирролидинового ряда. В настоящее время это семейство ноотропов включает более 10 оригинальных средств, из которых наиболее известным и распространенным остается пирацетам [20].

Благодаря своим свойствам пирацетам нашел чрезвычайно широкое применение для лечения различных когнитивных нарушений, в том числе мнестических, возникающих вследствие гипоксии, интоксикации, острого и хронического алкоголизма, травмы, дегенеративных поражений ГМ и т.п. Пирацетам применяется для стимуляции умственной деятельности человека, особенно в пожилом и старческом возрасте; восстановления задержки умственного развития у детей; лечения дизлексии, сосудистых заболеваний (ИБС, тромбоз, инсульт) и заболеваний крови (анемии), а также для повышения устойчивости организма к воздействию экстремальных факторов, что нашло отражение во множестве исследований, проведенных за последние десятилетия. На сегодня ЛП пирацетама, в том числе комбинированного состава, составляют более половины номенклатуры европейского рынка ноотропов, причем их перечень продолжает неуклонно расширяться [20, 24].

Безусловно, при НМК целесообразным является применение ЛП, обладающих сбалансированным интегральным ноотропным и вазоактивным действием в рамках монотерапии. Одним из таких ноотропоподобных ЛП является церебральный вазодилататор винпоцетин. Основным показанием его применения являются хронические НМК, однако активно обсуждается вопрос его использования при ОНМК и нейродегенеративных заболеваниях. Основой сосудистого эффекта винпоцетина является торможение  $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулин-зависимой фосфодиэстеразы 1-го типа, что приводит к преобладанию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) над циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ), способствуя релаксации сосудов ГМ, снижению агрегации тромбоцитов и патологически увеличенной вязкости крови, нормализации эластичности мембран эритроцитов. Важным представляется тот факт, что этот ЛП не вызывает феномена «обкрадывания», а, наоборот, улучшает кровоснабжение пораженной области, при этом кровоток в интактной зоне ГМ сохраняется неизменным [25]. Нейропротекторные эффекты винпоцетина, вероятно, опосредованы несколькими механизмами: АО эффектом, проявляющимся в редукции активности ПОЛ в синапсоммах (при этом в условиях ЭИГМ данный ЛП по АО активности превосходит пирацетам и пентоксифиллин); снижением экс-айтотоксичности за счет блокады NMDA-рецепторов и уменьшения поступления  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку [26]; увеличением пластичности нейронов, особенно в области гиппокампа; влиянием на нейромедиаторные системы ГМ путем усиления обмена норадреналина и серотонина, стимуляции восходящей норадренергической системы [25].

Глубокое знание механизмов действия церебропротекторов расширяет диапазон возможностей их применения в фармакотерапии НМК. Оптимальному выбору

ноотропа способствуют правильные представления о его фармакокинетике и фармакодинамике, а его эффективность определяется с позиций доказательной медицины и выражается в уменьшении клинических проявлений заболевания, улучшении качества жизни больного. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении ИГМ, эта проблема все еще остается актуальной, а арсенал современных нейропротекторов не в полной мере удовлетворяет требованиям современной медицины. В настоящее время четко прослеживается новая стратегия в использовании нейропротекторов: это, с одной стороны, оптимально высокие дозы ЛП, а с другой — широкое внедрение лекарственных форм усиленного, пролонгированного действия (форте).

Исходя из сложности патогенетических механизмов, лежащих в основе НМК, особенно актуальным представляется применение церебропротекторов, оказывающих комбинированное действие, назначение которых позволяет решать одновременно сразу несколько терапевтических задач. Необходимо отметить, что в целях эффективной нейропротекции одним из перспективных направлений фармакотерапии является, в частности, применение ноотропных средств метаболического действия в комбинации с ЛП, обладающими антиоксидантными (АО) свойствами [1, 2].

#### Антиоксиданты в фармакотерапии ОИГМ. Мелатонин как потенциальный церебропротектор

В условиях физиологической нормы свободнорадикальное окисление (СРО), находясь под контролем эндогенной защитной антиоксидантной системы (АОС), протекает на относительно низком уровне и участвует во многих процессах в организме: модуляции сосудистого тонуса, проведении возбуждения, регуляции роста и предупреждении трансформации клеток, секреции нейромедиаторов, разрушении поврежденных хромосом и т.д. [14, 27, 28].

Существующая в организме физиологическая АОС представляет собой совокупную иерархию защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем, направленных на сохранение и поддержание в пределах нормы реакций организма торможение деструктивных процессов, в том числе в условиях развития «ишемического каскада» [3, 6]. На биохимическом уровне АО защита осуществляется ферментативной и неферментативной системами контроля. При этом АО ферменты образуют метаболическую цепь, в которой продукт одного звена является субстратом последующего [29].

Одним из наиболее значимых ферментов АОС является супероксиддисмутаза (СОД) –  $\text{Cu}^{2+}$ -содержащий белок, катализирующий дисмутацию АФК – супероксида-аниона ( $\text{O}_2^-$ ) в присутствии водорода до перекиси водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) и  $\text{O}_2$  [2]. Предполагается, что внеклеточная СОД не высвобождается из клеток крови, а имеет эндотелиальное происхождение.

В клетке СОД действует синхронно с каталазой. Каталаза осуществляет реакцию нерадикального разложения  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Она эффективно функционирует при высокой концентрации  $\text{H}_2\text{O}_2$ , а при низкой ( $< 10 \text{ M}$ ) – проявляет свойства пероксидазы и способна в присутствии  $\text{H}_2\text{O}_2$  окислять метанол, этанол и формальдегид. Кроме того, каталаза способна разлагать производные  $\text{H}_2\text{O}_2$  и надуксусную кислоту [29].



Ингибирующее влияние на процессы ПОЛ оказывают также такие компоненты плазмы, как трансферин и церулоплазмин (ЦП). ЦП —  $\text{Cu}^{2+}$ -содержащий гликопротеид, обладающий целым набором ферментативных активностей, среди которых — супероксиддисмутирующая, ферроксидазная, оксидазная, полиаминооксидазная. В ингибировании ПОЛ ЦП примерно на два порядка менее эффективен, чем СОД, однако в связи с тем, что содержание последней в крови крайне мало, а ЦП — примерно на порядок выше, то главную АО функцию связывают именно с ЦП. Механизм действия фермента связан с прооксидантной ролью  $\text{Fe}^{2+}$ , которое катализирует СРО, отдавая или захватывая неспаренный электрон. ЦП лишает его свойства металла переменной валентности, переводя из восстановленной формы в стабильно окисленную ( $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ ). На СРП, протекающие без участия Fe, ЦП влияния не оказывает [30].

Ферментативные антиоксиданты являются средством внутриклеточной защиты. Вместе с тем, во всех средах организма протекают СРП, в защите от которых важную роль играют водо- и жирорастворимые неферментативные антиоксиданты — витамины Е, К, триптофан, фенилаланин, аскорбиновая кислота, тиоловые соединения (аминокислоты — цистеин, метионин, глутатион), гистидин-содержащие дипептиды (карнозин, анзерин, гомокарнозин), хелатные соединения, связывающие ионы металлов — ферритин и гемосидерин [29].

АОС организма обладает достаточно высокой метаболической емкостью. Однако повышенное образование продуктов ПОЛ приводит к дисбалансу между про- и антиоксидантной системами и истощению последней ниже критического порога, в результате чего наблюдается накопление токсических продуктов перекисаации, развитие структурно-функциональных нарушений [2]. Необходимо отметить, что для ГМ характерен низкий уровень АО защиты, что объясняет его высокую предрасположенность к индукции СРП *in vitro*. Составляя всего 2% от общей массы тела, ГМ утилизирует 20–25% получаемого организмом  $\text{O}_2$ , поэтому переход в форму СР даже 0,1% метаболизируемого нейронами  $\text{O}_2$  оказывается токсичным для ГМ [29]. Активное протекание процессов ПОЛ, по-видимому, обусловлено высоким содержанием в ГМ полиненасыщенных жирных кислот [3], высоким отношением липиды/белки, малым количеством витамина А, крайне низкой активностью GSH-пероксидазы и практически полным отсутствием каталазы. Очевидная недостаточность в ГМ АОС отчасти компенсируется значительным содержанием аскорбиновой кислоты.

Принимая во внимание тот факт, что оксидантный стресс взаимодействует с «ишемическим каскадом», и они обладают эффектом взаимного усиления, требуется детальное изучение как новых, так и уже хорошо известных нейропротекторов на предмет наличия АО свойств [12, 13]. Несмотря на более чем 30-летнюю историю изучения роли СРП в патогенезе различных заболеваний, поиск оптимального АО ЛС продолжается. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о большой терапевтической эффективности применения антиоксидантов с различными механизмами действия.

Выделяют первичные антиоксиданты, препятствующие образованию новых СР, и вторичные, захватывающие уже образовавшиеся СР и предотвращающие накопление их избытка. Использование первых, преимущественно ферментативной природы, особенно актуально в усло-

виях перехода от ишемии к реперфузии тканей. Однако применение таких ЛП имеет существенные ограничения, связанные не только с их быстрой инактивацией, но и с высоким риском развития нежелательных эффектов, что обуславливает более широкое использование вторичных антиоксидантов, действующих по принципу «ловушек» — *scavenger* (англ.). В настоящее время в этих целях активно применяются, в частности, эмоксипин, мексидол, цитопластин [2, 8, 29].

Кроме того, согласно данным литературы, особый интерес в лечении нейродегенеративных заболеваний ГМ представляет гормон эпифиза мелатонин (МТ), который обладает выраженным АО действием, проявляющимся в организме повсеместно (так как МТ способен проникать во все органы и ткани) [19]. Потенциально велика роль МТ и в осуществлении защиты ГМ от инсульта. В рамках данной проблемы, опираясь на возможность прямого вмешательства МТ в мозговую деятельность с целью как предупреждения, так и ограничения патологического процесса, правомерно акцентировать внимание на 2 аспектах его действия: значимости ритморганизующих и нейропротекторных свойств [31].

Внимание мировой науки к эпифизу и МТ было привлечено сравнительно недавно, лишь во II половине XX века. До того времени эта крошечная мозговая железа (у людей — размером с горошину), расположенная в геометрическом центре ГМ, по ряду причин оказалась за пределами интересов мирового научного сообщества (прежде всего, по вине морфологов-эволюционистов, которые сочли эпифиз за рудиментарный третий глаз, к тому же почти утративший связи с остальным мозгом) и не была «удостоена» внимания исследователей [32].

МТ, секретируемый пинеалоцитами, поступает в общее кровеносное русло через богатое капиллярами сплетение, окружающее эпифиз, а также в цереброспинальную жидкость III желудочка. Последнее обстоятельство имеет особое значение, поскольку позволяет гормону легко распределяться непосредственно в тканях ГМ, избегая метаболических превращений в печени. МТ высоко липофилен и хорошо проникает через ГЭБ, вследствие чего, попав в общий кровоток, быстро (спустя уже несколько минут) и в ощутимых количествах обнаруживается в ГМ [31, 33]. Согласно результатам радиоиммунного анализа в ГМ МТ, быстро проникает в нейроны и элементы глии, связываясь со специфическими рецепторами 1-го и 2-го типа на клеточных мембранах, а также диффузно распределяется внутри клеток [34, 35]. Цитозольный МТ может влиять на рецепторный аппарат клеточных ядер и непосредственно взаимодействовать с некоторыми биологическими субстратами и ферментами. Рецепторы МТ обнаружены в различных отделах ГМ, в том числе в значительных количествах — в структурах, участвующих в организации высшей нервной деятельности и поведения, эндокринных функций. Наиболее богаты ими кора больших полушарий, гипоталамус, амигдала, супрахиазматические ядра, ответственные за суточный периодизм [35]. Таким образом, эпифизарный МТ обладает достаточными возможностями для непосредственного вмешательства в деятельность клеток ГМ.

Прежде всего, следует выделить специфическую хронотропную активность МТ, связанную с его давно описанными ритморганизующими свойствами [32]. Сама выработка гормона происходит в четком суточном ритме с максимумом в темноте и подавлением секреции на свету.



Таким путём осуществляется синхронизация циркадных колебаний различных физиологических процессов, однако в патологических условиях гормон способен дополнительно обеспечивать защитного характера адаптивную регуляцию нарушенной функции многих органов и систем. Системные механизмы действия МТ связаны с синхронизацией активности кардио- и цереброваскулярных систем, предупреждением нарушений ночного сна и эмоциональной реактивности, его оптимизирующим влиянием на гемостаз и иммунный статус [32, 36]. Между тем следует отметить, что, с одной стороны, расстройства ЦНС неизменно сопутствует дезорганизация циркадных биологических ритмов, а с другой – первичная дизритмия может predispose к развитию таких нарушений. В частности, НМК проявляется в однообразной симптоматике, прежде всего, в форме ухудшения познавательной деятельности (расстройства памяти, восприятия, внимания), хронобиологического дефекта в виде инсомнии, соматических расстройств. С указанных позиций эффекты МТ очень важны при патогенетической и симптоматической терапии патологии ГМ, в том числе, ИИ [31].

К настоящему времени представлено значительное число экспериментальных доказательств зависимости церебральных ишемических явлений от деятельности эпифиза. Большая их часть получена в опытах на грызунах, у которых моделировали эпифизарную недостаточность посредством удаления железы. В частности, по наблюдениям, экстирпация железы потенцирует поведенческие и морфологические изменения, вызываемые у крыс с перманентной окклюзией общих сонных артерий (ОСА). Сочетание обоих вмешательств резко повышает число ошибок, совершаемых животными при обучении в лабиринте, что совпадает со значительным уменьшением количества пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампа. Также на фоне эпифизэктомии выявляется атрофия мелких артерий ГМ и значимое уменьшение эластичности их стенок [37].

Существуют и другие указания на прямую заинтересованность эпифиза в формировании ИГМ. Убедительным подтверждением тому служат факты, полученные на экспериментальных моделях инсульта у животных – прежде всего на моделях глобального НМК при пережатии ОСА и фокальной ишемии при окклюзии средней мозговой артерии (СМА) у грызунов. В обеих ситуациях как предварительное, так и введение гормона в ближайшие сроки после начала реперфузии/реоксигенации обеспечивает надёжный защитный эффект. По данным ядерно-магнитно-резонансной томографии ГМ животных, этому соответствует ограничение зоны инфаркта. Следует подчеркнуть, что ишемические повреждения и в равной степени протекторное действие МТ распространяются, в первую очередь, на структуры ГМ, участвующие в организации познавательной деятельности [32]. Принимая во внимание особую роль в обеспечении когнитивных процессов (в первую очередь, памяти) гиппокампа (поля СА1–СА4), необходимо подчеркнуть высокое содержание здесь различных типов МТ рецепторов. Так, МТ уменьшает последствия ИГМ у грызунов, ограничивая отек ГМ и зону инсульта, с одновременным снижением масштабов клеточной дегенерации в неокортексе, гиппокампе, полосатом теле. Это совпадает с нормализацией поведенческих (спонтанная двигательная активность, рабочая память, способность к обучению животных), биохимических и электрофизиологических сдвигов (ослабление ишемиче-

ской депрессии соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП)) [33–35]. В последние годы мнемотропные свойства МТ были выявлены и в клинических исследованиях [32], показавших его способность ослаблять расстройства памяти в форме амнезии.

МТ–опосредованная нейропротекция, лежащая в основе улучшения им познавательной деятельности ГМ, обеспечивается разными путями, ведущую роль среди которых играет, очевидно, АО активность гормона. МТ способен первично ограничивать выраженность как самих СРП, так и провоцируемых ими разрушительных для клеток последствий. При этом природа фактора, запускающего генерацию СР, не имеет принципиального значения. За счет уникальных физико–химических свойств МТ и его метаболитов (например, окси–МТ) их действие по эффективности не уступает, а порой и превосходит действие известных антиоксидантов типа аскорбиновой кислоты. В частности, он способен прямо нейтрализовать СР, выступая в роли их своеобразной «ловушки» [35]. В экспериментах *in vitro* показано, что МТ является более мощным ингибитором высокотоксичных гидроксильного и пероксильного радикалов, чем известные природные антиоксиданты – глутатион и витамин Е, а также высокоактивен в отношении пероксильного радикала (ROO•) [37]. Он ингибирует пероксинитритрадикал и индуцибельную NO–синтазу в культуре астроцитов, усиливает экспрессию генов, ответственных за синтез СОД, а также синтез противовоспалительных цитокинов, например, интерлейкина–10 [19].

К вышеперечисленному необходимо добавить ряд других немаловажных свойств МТ: ослабление глутаматной эксайтотоксичности в тканях ГМ, агрессивности NO, активации экспрессии факторов роста нейронов и антиапоптотический эффект в отношении нервных клеток.

МТ вносит весьма существенный вклад в сдерживание глутаматной нейротоксичности. В экспериментах на культуре кортикальных нейронов установлено, что глутамат– и NMDA–индуцированное их повреждение существенно ослабляется при добавлении в инкубационную среду МТ в широком диапазоне концентраций. *In vivo* МТ также ограничивает эффекты глутамата и прочих близких по структуре ВАР (каината, аспартата, квинолината) в тканях ГМ [35]. Примечательно, что функциональная эпифизэктомия ведет к усилению реакций ПОЛ в гиппокампе, что сопровождается ростом числа ряда субъединиц NMDA–рецептора в то время, как ингибирование ПОЛ в ГМ на фоне МТ непосредственно связано с улучшением им когнитивных функций. Так, МТ ограничивает постишемический отек мозга и повреждение пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампа параллельно снижению уровня малонового диальдегида. Он восстанавливает синаптическую передачу в изолированных гиппокампальных срезах с уменьшением числа супероксид–генерирующих клеток [37]. Гормональному торможению ПОЛ, описанному *in vivo* и *in vitro* у животных, содействует и стимулирующее влияние МТ на ферменты, участвующие в образовании эндогенного антиоксиданта – глутатиона. В конечном счёте баланс между АО и прооксидантными системами в зоне глобальной или локальной ИГМ отчётливо смещается в пользу первых. В том, что весомый вклад в такое положение вещей вносит МТ, убеждает наличие корреляции между тотальной АО активностью крови и секреторной деятельностью эпифиза по мере ее возрастного спада и отчетливого сглаживания





пика ночной секреции МТ снижаются и АО возможности организма в целом [32, 34, 36].

Еще одним механизмом МТ–зависимой нейропротекции, как уже отмечалось выше, следует признать его антагонизм по отношению к нейрехимическим эффектам NO – эндогенного соединения, играющего большую роль в регуляции деятельности нейронов как в норме, так и при патологии. Гиперпродукция NO, среди прочего, потенцирует и глутаматную нейротоксичность. В то же время различного рода агенты, обладающие свойствами ингибиторов NO–синтазы, способны предупреждать токсический эффект ВАК [33].

Антиапоптогенные свойства МТ могут быть связаны с повышением экспрессии в нервной ткани белков–ингибиторов апоптоза, из семейства Bcl–2, а также с подавлением активности ключевых для реализации апоптоза ферментов из семейства каспаз [35].

Кроме перечисленных моментов, определяющих нейропротекторный потенциал МТ, существенное значение для ноотропной активности может иметь его оптимизирующее влияние на церебральные нейромедиаторные системы. Особую роль среди них в организации когнитивной деятельности играют холинергические пути, восходящие из основания мозга к фронтальным отделам коры, норадренергические проекции из голубого пятна ствола к ростральным структурам (прежде всего к гиппокам-

пу) и нигростриатные дофаминергические пути. Иными словами, МТ осуществляет медиаторный контроль функциональной активности структур ГМ, с одной стороны, непосредственно ответственных за адекватное приспособительное поведение, с другой – неизменно страдающих при патологии ГМ. Подобные свойства гормона в сочетании с его иммуномодулирующей активностью обуславливают необходимость активного использования МТ для улучшения познавательной деятельности ГМ в качестве оригинального ноотропа [32, 38].

Исходя из вышеизложенного фактического материала, полученного в экспериментальных и клинических исследованиях, резонно ставится вопрос о возможности и целесообразности клинического использования МТ при самых различных заболеваниях. Это диктует необходимость дальнейшего, более углубленного и детализированного изучения влияния МТ на ЦНС, в том числе, в условиях ОНМК [39, 40]. В нашей стране решение указанной проблемы стало реальным после того, как несколько лет назад на отечественный фармацевтический рынок поступил ЛП МТ под названием «Мелаксен», производимый компанией «Unipharm» (США). Тщательное изучение его клинико–фармакологических свойств, несомненно, позволит существенно расширить границы практического применения данного ЛП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №3. – С. 64–68.
2. Силина Е.В., Румянцев С.А., Болевич С.Б. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2011. – №12. – С. 36–42.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М., 1989. – 386 с.
4. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. – М., 2003. – 200 с.
5. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury // J. Neurol. Sci. – 2000. – Vol. 179. – S1–2. – P. 1–33.
6. Гусев Е.И., Сковрцова В.И. Ишемия головного мозга. – М: Медицина, 2001. – 328 с.
7. Сковрцова, В.И. Ишемический инсульт / Под ред. Сковрцовой В.И., Евзельман М.А. – Орел, 2006. – 404 с.
8. Федин А.И., Румянцев С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. – М.: Медицинская книга, 2004. – 284 с.
9. Шанько Ю.Г., Танин А.Л., Наледько А.Н., Грига Т.Н., Василевич Э.Н. Современные представления о механизмах патогенеза повреждений мозга и нейропротекторной терапии // ARS MEDICA. – 2009. – № 3 (13). – С. 97–105.
10. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения // Неврологический журнал. – 2007. – №4. – С. 4–8.
11. Орлова А.С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни // Фундаментальные исследования. – 2012. – №8. – С. 220–224.
12. Гусев Е.И., Сковрцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта I. Первичная нейропротекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2002. – Вып. 5. – С. 3–16.
13. Гусев Е.И., Сковрцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта II. Вторичная нейропротекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2002. – Вып. 6. – С. 3–18.
14. Исайкин А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 27–30.
15. Geoffrey A. Donnan, Jean-Claude Baron, Stephen M. Davis, Frank R. Sharp. The Ischemic Penumbra: Pathophysiology, Imaging and Therapy. – Informa Healthcare. – New York, USA. – 2007. – 324 p.
16. Leys D., Ringelstein E.B., Kaste M., Hacke W. The main components of stroke unit care: Results of a european expert survey // Cerebrovasc Dis. – 2007. – №23. – P. 344–352.
17. Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Пер. Сковрцовой В.И. и Шамалова Н.А. – 2008. – 114 с.
18. Хеннерици М.Дж., Богуславски Ж., Сакко Р.Л. Инсульт. Клиническое руководство / Под общей ред. В.И. Сковрцовой. – М.: Медпресс-информ, 2008. – 224 с.
19. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
20. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А. Современные возможности терапии мозгового инсульта. В прицеле — нейропротекция // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 4. – С. 98–102.
21. Воронина Т.А. Фармакология ноотропов. – М., 1989. – 8 с.
22. Авруцкий Г.Я., Нисс А.И. Фармакология ноотропов. – М., 1989. – 112 с.
23. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. – Волгоград: Ниж.-Волжск. изд-во, 1990. – 368 с.
24. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.И. Ноотропил в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 2, № 6. – С. 178–184.





25. Касаткин Д.С. Полиmodalность эффектов препарата кавинтон: экспериментальные и клинические доказательства // Ліки України proNEURO. – 2010. – №9 (145). – С. 70-73.
26. Nyakas C., Felszeghy K., Szabor R. et al. Neuroprotective Effects of Vinpocetine and its Major Metabolite Cis-apovincaminic Acid on NMDA-Induced Neurotoxicity in a Rat Entorhinal Cortex Lesion Model // CNS Neurosci. Ther. – 2009. – Vol. 15. – P. 89-99.
27. Луцкий М.А., Фролов В.М., Бочарникова Н.М. Некоторые особенности этиологии и патогенеза ишемического инсульта // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. Т. 10, № 3. – С. 652-655.
28. Smith E.E., Pan W., Olson D., Reeves M.J., Ovbiagele B., Peterson E.D., Fonarow G.C., Schwamm L.H. Frequency and determinants of lipid testing in ischemic stroke and transient ischemic attack: findings from get with the guidelines-stroke // Stroke. – 2010. – Vol. 41 (2). – P. 232-238.
29. Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А., Бекман Э.М., Асейчев А.В., Федин А.И., Азизова О.А. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – №6. – С. 34-35.
30. Cherubini A., Ruggiero C., Polidori M.C. Potential markers of oxidative stress in stroke // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – №39 (7). – P. 841-852.
31. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, №4. – С. 10-16.
32. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин – Ставрополь, 2007. – 399 с.
33. Claustrat B., Brun J., Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin // Sleep Med Rev. – 2005. – Vol. 9. – P. 11-24.
34. Комаров Ф.И. Мелатонин в норме и патологии / Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К.. – М., 2004. – 307 с.
35. Hardeland R., Poeggeler B. Melatonin beyond its classical functions // Open Physiol J. – 2008. – Vol. 1. – p. 1-23.
36. Yolanda E., Soriento E. Melatonin, sleep and insomnia: Endocrinology research and clinical developments. – Nova Biomedical Books New York, 2010. – 397 p.
37. Russel J. Reiter, Dun-xian Tan, Josefa Leon, ULkan Kilic and Ertugrul Kilic. When Melatonin Gets on Your Nerves: Its Beneficial Actions in Experimental Models of Stroke // Exp Biol Med. – 2005. – N. 230. – P. 104-117.
38. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, №4. – С. 269-273.
39. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Инсульт и эпифиз // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №12 (Вып. 2). – С. 67-74.
40. Арушанян Э.Б. Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения // Рус. мед. журн. Неврология. – 2010. – Т. 18, №6. – С. 57-61.

ПОСТУПИЛА: 16.03.2013



Д.В. Прометной<sup>1,2</sup>, Е.А. Спиридонова<sup>3,4</sup>, С.А. Румянцев<sup>3</sup>, Ф.Г. Шаршов<sup>1,2</sup>

## ПРИЧИНЫ СМЕРТНОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ростовской области  
Областная детская больница

Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14,

<sup>2</sup>Ростовский государственный медицинский университет

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

<sup>3</sup>Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии  
Минздрава РФ

Россия, 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1,

<sup>4</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,  
кафедра анестезиологии и реаниматологии,

Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1.

В статье рассматриваются ведущие причины смертности детского населения в мире, Европе и Российской Федерации и пути снижения числа летальных исходов. Обсуждается роль системы здравоохранения в предотвращении случаев смерти среди детей и подростков.

*Ключевые слова:* смертность, дети, причины летальных исходов.

D.V. Prometnoy<sup>1,2</sup>, E.A. Spiridonova<sup>3,4</sup>, S.A. Rumiantsev<sup>3</sup>, F.G. Sharshov<sup>1,2</sup>

## CAUSES OF CHILDREN'S MORTALITY (REVIEW)

<sup>1</sup>Regional Children's Hospital,

14, 339 Strelkovaya Divisia st., Rostov-on-Don, 344090, Russia

<sup>2</sup>Rostov State Medical University

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

<sup>3</sup>Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology  
1, Samory Mashela st., Moscow, 117198, Russia

<sup>4</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Anesthesiology and Resuscitation Department  
20/1 Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

The leading causes of children's mortality in the world, Europe and Russian Federation and the ways of decreasing of quantity of lethal outcomes were researched. The role of healthcare system in prevention of mortality causes among the children and adolescents is discussed.

*Keywords:* mortality, children, causes of lethal outcomes..



**Д**етальный анализ смертности детей и подростков необходим для своевременного выявления ведущих причин летальных исходов и оперативного реагирования государственных служб. Снижение смертности указанной категории населения способствует увеличению продолжительности предстоящей жизни и численности населения в целом, а также его социально активных групп в частности.

Существенное значение в сравнительной оценке уровня смертности детей и подростков в разных странах принадлежит точности регистрации факта смерти и сопутствующей информации (факт оказания медицинской помощи и ее качество, своевременное наблюдение медицинскими работниками на дому, точный диагноз, данные о возрасте и месте жительства ребенка и т.д.). В развитых странах каждый факт смерти детей заносится в единую электронную базу данных. В развивающихся странах, где таких баз данных не существует, информация о фактах смерти ребенка собирается, как правило, на основании «бумажных» источников информации, что снижает точность получения сведений, расчетов и допускает большее количество технических ошибок при анализе информации [1, 2, 3].

Harnden A. et al. [4] указывают на необходимость создания территориальных и региональных баз данных, регистрирующих все случаи смерти детей, что позволило бы своевременно выявлять ведущие направления совершенствования оказания экстренной медицинской помощи детям.

В настоящее время на мировом уровне принят «Глобальный консенсус в отношении охраны здоровья матерей, детей и новорожденных» [5, 6], который призван улучшить охрану здоровья указанных групп и снизить, в том числе, смертность детского населения во всем мире в рамках взаимодействия компонентов системы и, в частности, улучшения регистрации летальных исходов в детском возрасте. Система сформирована следующими составляющими:

а) лидеры – предполагает политическое лидерство, а также участие общественности в отношении болезней и предрасположенности к ним;

б) работники здравоохранения – обеспечение наличия квалифицированных и мотивированных работников здравоохранения в нужном месте и в нужное время в сочетании с необходимой инфраструктурой, лекарственными средствами, оборудованием и нормативными требованиями;

в) доступ – устранение финансовых, социальных и культурных барьеров для обеспечения доступа, включая бесплатное предоставление основных услуг для женщин и детей (по выбору стран);

г) меры вмешательства – предоставление высококачественных услуг и пакетов мер для непрерывного оказания помощи: квалифицированного ухода за женщинами и новорожденными во время и после беременности и родов (плановая, а также неотложная помощь); улучшение питания детей и профилактика и лечение основных детских болезней, включая диарею и пневмонию; службы безопасного аборта (если аборт не запрещен законом); комплексное планирование семьи; интегрированная помощь при ВИЧ/СПИДе, малярии и другие службы;

д) подотчетность на всех уровнях для получения достоверных результатов, прежде всего лидерским группам.

Главная цель приведенной Глобальной стратегии – спасение к 2015 году 16 миллионов жизней, летальные

исходы которых имеют место преимущественно в 49 беднейших странах мира. Для этого были мобилизованы финансовые ресурсы, оцениваемые в 40 млрд долл. США [6]. Однако по данным экспертов цель по сокращению детской смертности в мире к 2015 году, по-видимому, является недостижимой, так как этому мешает крайне низкий темп снижения числа летальных исходов у детей в этих странах. В указанных странах также имеет место существенный дефицит финансирования здравоохранения – от 26 млрд долл. США в год в 2011 г. (19 долл. США на душу населения) до предполагаемых 42 млн долл. США в 2015 г. (27 долл. США на душу населения) по мере расширения странами масштабов выполняемых ими программ. Непосредственные расходы на программы, связанные с репродуктивным здоровьем и охраной здоровья матерей, новорожденных и детей, включая малярию и ВИЧ/СПИД, а также пропорциональные расходы систем здравоохранения на предоставление этих услуг составляют, согласно оценкам, почти половину требуемых финансовых средств: от 14 млрд долл. США в 2011 г. (10 долл. США на душу населения) до 22 млрд долл. США в 2015 г. (14 долл. США на душу населения). То есть имеет место почти двукратный дефицит средств, выделяемых на здравоохранение, что во многом препятствует снижению смертности темпами, требуемыми для достижения Целей развития тысячелетия Организации Объединенных Наций (ООН) [6, 7, 8].

Состояние здоровья населения и уровень смертности в возрастных группах, в которых она не является естественным событием (в частности среди детей), напрямую зависят от финансовых вложений: каждый доллар, вложенный в профилактику позволяет сэкономить до четырех долларов, которые потребуются вложить в лечение заболевания и его осложнений [5, 9].

Детская смертность в европейском – самая низкая в мире, характеризуется снижением показателя на 53% с 1990 по 2010 гг. Средний уровень составил в 2010 г. 7,3 на 1 000 живорожденных. Следует отметить, что несмотря на имеющиеся финансовые проблемы европейский регион характеризуется как один из самых богатых в мире: среднегодовой доход на душу населения составил в 2009 г. 24 000 долларов США, что косвенно свидетельствует об определенном влиянии уровня экономического развития на уровень детской смертности [10].

Очевидно, что смертность и заболеваемость детского населения – взаимосвязанные понятия. На протяжении последних пяти лет в Российской Федерации до 37% детей рождались больными или заболевали в неонатальном периоде, порядка 9-10% новорожденных рождались недоношенными с высоким риском заболеть или погибнуть [11]. Состояние здоровья российских подростков хуже, чем в экономически развитых странах: считают себя здоровыми в возрасте 15 лет в Швейцарии 93% подростков, Франции – 55%, Германии – 40%, России – всего 28% [12].

В экономически развитых странах Европы (на примере Франции, Германии и Великобритании) в период с 1990 по 2009 гг. темпы снижения детской смертности смещаются от детей первого года жизни в более старшие возрастные группы, при этом, что биологически обосновано, младенческая смертность всегда превышает детскую, а по возрастные коэффициенты смертности снижаются к 5-9-летнему возрасту и увеличиваются к 20 годам и далее. При этом в России, по данным официальной статистики, имеет место обратная тенденция – увеличение темпа снижения смертности в младших возрастных группах де-





тей (новорожденные и младенцы) и относительно более низкий темп снижения в старших возрастных группах, в частности - от 5 до 9 лет [13].

Существенно, что в начале **XXI века снижение смертности** детского населения на территории Российской Федерации имело выраженную тенденцию к снижению: если с 1989 по 1999 г. коэффициент смертности детей 0-19 лет снизился всего на 1,2% со 162,2 до 160,3 на 100 000 населения соответствующего возраста, то в 2008 г. по сравнению с 1999 г. – на 39,1% - со 160,3 до 97,6 на 100 000. Несмотря на указанную тенденцию, уровень смертности детей и подростков в Российской Федерации существенно превышает уровень развитых стран Европы [14].

Максимально выраженный у детей первого года жизни темп снижения смертности в нашей стране за 20-ти летний период с 1990 по 2009 гг. нивелировался, и темп снижения значительно уменьшился к 20-ти летнему возрасту. Следует также отметить, что проигрыш в продолжительности жизни населения России по сравнению с экономически развитыми странами Европы является минимальным в детском и подростковом возрасте, затем, с увеличением возраста, он увеличивается [13]. Данный факт косвенно свидетельствует о достаточно высокой эффективности педиатрической службы на территории Российской Федерации. Особенностью детской смертности является ее высокая зависимость от медико-организационных факторов [9].

Травмы, отравления и другие последствия внешних воздействий являются ведущими причинами летальных исходов у детей и подростков во всех возрастных группах (за исключением возрастной группы детей первого года жизни, в которой они также имеют большое значение и занимают 3 – 5 ранговые места). Несмотря на снижение числа погибших, доля данного класса причин в общей структуре смертности детей и подростков неуклонно растет, что обусловлено, прежде всего, снижением уровня смертности от других причин более быстрыми темпами [13, 15]. По данным Е.В.Земляновой [14], доля несчастных случаев, отравлений и травм у детей и подростков 0-19 лет в Российской Федерации с 1989 по 2008 гг. (то есть за 20 лет) увеличилась почти на 10% с 28,3% до 38,2%. Представленные данные также свидетельствуют и о том, что несмотря на прилагаемые на государственном уровне значительные усилия, эффективность как медицинских, так и немедицинских мероприятий, направленных на снижение числа летальных исходов в данном классе причин смерти, остается относительно невысокой.

Особую актуальность представляет смертность детей раннего возраста от 0 до 5 лет. Причем смертность детей в данной возрастной группе является значимым резервом снижения смертности детского населения в целом преимущественно в развивающихся странах, так как около 30% летальных исходов приходится именно на данный возраст и большинство причин смерти являются предотвратимыми системой здравоохранения. От предотвратимых причин умирает порядка 26 тыс. детей ежедневно, 40% из которых – дети первых месяцев жизни [1, 16]. По мнению А.А.Баранова с соавт. [17], на территории Российской Федерации предотвратимыми системой здравоохранения являются до 73% летальных исходов в детском возрасте.

В настоящее время отмечается снижение уровня детской смертности в возрастной группе от 0 до 5 лет: ее уровень в мире снизился с 1990 по 2011 г. на 41% с 87 на 1 000

живорожденных до 51 на 1 000 живорожденных, что составило уменьшение количества умерших с 12 до 6,9 миллионов детей соответствующего возраста. При этом имела место диспропорция как в уровне, так и в темпе снижения смертности детей до 5 лет в развитых и развивающихся странах. Если в развитых странах величина показателя с 1990 по 2011 гг. снизилась на 55% с 15 до 7 на 1 000 живорожденных, и прогнозируемая к 2015 г. величина составит 5 на 1 000 живорожденных, то в развивающихся регионах снижение за указанный период составило 41% с 97 до 57 на 1 000 живорожденных; прогнозируемая к 2015 г. величина должна составить 32 на 1 000 живорожденных. Представленные данные свидетельствуют, что фактически величина смертности детей 0-5 лет в мире определяется развивающимися странами: 80% летальных исходов приходится на 25 стран, из которых половина – на 5 стран со значительным уровнем детской смертности: Индия, Нигерия, Демократическая Республика Конго, Пакистан и Китай. Немаловажным является и факт значительно большей, по сравнению с развитыми странами, величины коэффициента смертности у детей в статистически едином Кавказском и Центральноазиатском регионе, которая, в том числе, определяется и уровнем смертности в республиках Северного Кавказа Российской Федерации: коэффициент смертности детей 0-5 лет составил в данном едином регионе в 1990 г. – 76 на 1 000 живорожденных, в 2011 г. – 42 (снижение на 44%), а к 2015 г. должен снизиться до 25 [1].

Несмотря на то, что Целями развития тысячелетия ООН определено снижение смертности детей до 5 лет на две трети с 1990 до 2015 гг., в настоящее время темпы снижения смертности являются недостаточными: на 1,9% в период с 1990 по 2000 г и на 2,5% – с 2001 по 2010 гг., при том, что для достижения целевого показателя ООН снижение должно составлять 4,4% [18]. К регионам, в которых снижение смертности детского населения до 5 лет происходит недостаточными темпами, наряду со странами Африки и Океании относятся и северокавказские республики Российской Федерации [1].

В Российской Федерации уровень смертности детей до 5 лет с 2000 по 2008 гг. снизился с 451,8 на 100 000 детского населения соответствующего возраста до 226,0. Устойчивое снижение смертности было обусловлено преимущественно болезнями перинатального периода (с 141,3 до 83,1 на 100 000 детей), врожденными аномалиями (с 85,4 до 50,3), травмами, отравлениями и другими последствиями внешних причин (с 49,3 до 30,8), болезнями органов дыхания (с 46,9 до 16,8) и инфекционными и паразитарными болезнями (с 25,0 до 9,8) [11, 14]. При этом смертность детей данной возрастной группы в нашей стране существенно превышает аналогичный показатель в развитых странах европейского региона: в 4 раза по сравнению с Финляндией, Исландией и Швецией; в 3 раза выше, чем в Австрии, Бельгии, Франции, Германии, Италии, Норвегии, Португалии и Словении. Только в Украине смертность в данной группе почти в 5 раз превышает среднероссийский показатель [7, 19].

Следует отметить, что в отличие от возрастной группы 0-19 лет, смертность детей 0-5 лет от травм, отравлений и других последствий внешних причин, снижалась более быстрыми темпами – с 2000 по 2008 г. на 37,5% с 49,4 до 29,7 на 100 000 населения соответствующего возраста. Однако доля данного класса причин в структуре смертности возросла с 12,6% до 13,4%. Снижение коэффициента



смертности наблюдалось по всем причинам данного класса. Однако несмотря на общее снижение коэффициента смертности увеличилась доля летальных исходов, связанных с транспортом, с 9,1% до 13,6% и повреждений без уточнений – с 8,5% до 11,7%. Практически не изменилась доля несчастных случаев с огнем – 9,1%, при этом снизился вклад механических удушений – с 26,1% до 25,3%; утоплений – с 12,1% до 10,8%; случайных отравлений – с 10,1% до 9,7%; убийств – с 7,7% до 5,5%; случайных падений – с 6,1% до 5,2%; других несчастных случаев – с 11,1% до 9,4%. Рост вклада в структуру смертности повреждений с неопределенными намерениями, которые в ряде случаев включают и указанные выше причины, позволяет с осторожностью относиться к представленным статистическим данным [14, 20].

Наибольшее число детей в первом пятилетнем интервале жизни погибает до достижения возраста 1 год: около 40% в раннем неонатальном периоде (порядка 7,7 млн детей во всем мире в 2010 г.) и около 30% – в постнеонатальном периоде [21]. При этом возрастная группа детей первого года жизни составляет большинство и в детском возрасте 0-14 лет – 55 – 65% [22].

Младенческая смертность является значимым показателем, поскольку характеризует не только состояние здоровья детского населения, но и вместе с продолжительностью жизни и массой тела ребенка при рождении – состояние здоровья населения в целом [23].

В последние годы, в Российской Федерации отмечается снижение показателя младенческой смертности с 18 на 1 000 живорожденных в 1992 г. до 7,5 в 2010 г. Ее уровень приблизился к уровню ведущих экономически развитых держав (величина показателя в 2010 г. составила в Исландии 2,9 на 1 000 живорожденных; Сингапуре – 3; Японии – 3,2; для сравнения среднемировой показатель – 49,4). Уменьшение произошло за счет уменьшения, прежде всего, неонатальной смертности. Наибольший темп снижения отмечался в классах врожденных аномалий развития (на 43%) и отдельных состояний неонатального периода (на 52,4%) [11, 24].

Учитывая значимый вклад величины неонатальной смертности в смертность детей 0-5 лет, очевидно, что снижение смертности в данной возрастной группе во всем мире определялось в значительной степени неонатальными потерями. Величина коэффициента неонатальной смертности в мире с 1990 по 2011 гг. снизилась на 32% с 32 до 22 на 1 000 живорожденных. При этом, как и у детей 0-5 лет, имела место диспропорция уровня в высоко-развитых и, так называемых, развивающихся странах: в первой группе стран показатель снизился за указанный период на 48% с 7 до 4 на 1 000 живорожденных (со 108 до 53 тыс. умерших), в развивающихся – на 32% с 35 до 24 на 1 000 живорожденных (с 4 254 тыс. до 2 902 тыс. новорожденных) [1].

Снижение показателя неонатальной смертности в нашей стране стало возможным благодаря повышению эффективности оказания прежде всего реанимационной помощи. Это было обусловлено с одной стороны обеспечением акушерских стационаров и отделений реанимации-анестезиологии для новорожденных в большом количестве современной следящей, наркозно-дыхательной и диагностической аппаратурой, с другой – повсеместным внедрением современных медицинских технологий и единых принципов ведения новорожденных в критическом состоянии [22].

Наиболее частой причиной смерти новорожденных во всем мире являются: асфиксия, неонатальный сепсис, врожденные пороки развития и инфекционные заболевания [25]. Высокая смертность новорожденных в развивающихся странах обусловлена преимущественно кишечной инфекцией, сопровождающейся диареей (обезвоживание) и пневмонией [26].

Ведущими в структуре младенческой смертности на территории Российской Федерации как в целом, так и в ее субъектах являются отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде, врожденные пороки развития и хромосомные нарушения. Третье и четвертое ранговые места делят между собой болезни органов дыхания и травмы, отравления и другие последствия внешних причин [11, 23].

С повышением эффективности оказания медицинской помощи ведущее место в структуре младенческой смертности стало принадлежать классу врожденных пороков развития и хромосомных аномалий. Их относительный рост обусловлен снижением смертности от остальных причин, во-многом предотвратимых системой здравоохранения [27]. Врожденными пороками развития обусловлено 20% детской заболеваемости и инвалидности. Порядка 10% пороков развития возникают вследствие хромосомных аномалий, 10% – обусловлены влиянием средовых факторов, 80% имеют смешанную или неуточненную этиологию [28].

Е.А. Сандакова и Е.О. Гостева [24], изучая возможность предотвращения возникновения пороков развития у новорожденных, показали, что наибольшую значимость для формирования пороков имеют факторы, в большой мере, управляемые системой здравоохранения: экстрагенитальная патология матери (отмечалась у 75,3% детей с пороками развития), преимущественно хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и носоглотки; также значение имеют ряд социальных факторов – курение матери (у 28% детей с пороками развития), профессиональные вредности (15,3%) и употребление алкоголя (12,8%). Наследственный фактор (наличие пороков развития в семьях детей) отмечался у 27%. Высокая значимость указанных факторов в формировании пороков развития свидетельствует о необходимости профилактической работы среди будущих матерей по предупреждению вредных привычек, а также предгравидарной подготовки в условиях женской консультации.

Несмотря на то, что несчастные случаи у детей первого года жизни не столь распространены, как в более старшем возрасте, они устойчиво входят в первую четверку причин смерти в развивающихся странах и достигают 38% от всех летальных исходов в возрасте до 1 года [29]. Обращает на себя внимание достаточно высокая распространенность у детей данной возрастной группы (5,7 на 1 000 живорожденных; 7% или 3-е ранговое место) [11]. Большинство летальных исходов можно не допустить применением относительно простых, но высокоэффективных мер по предупреждению несчастных случаев: пассивные средства безопасности в автомобиле (автокресла), ограждение детских бассейнов, контроль за температурой воды, использование систем предотвращения пожара и пожарной сигнализации, в ряде стран имеет место запрещение применения нежестко незакрепленных противомоскитных сеток, и др. [30, 31].

При оценке уровня неонатальной, постнеонатальной смертности и смертности детей 0-4 лет необходимо также учитывать мнение некоторых авторитетных российских



исследователей [32], которые высказали сомнения по поводу достоверности ее регистрации за счет, преимущественно, детей до 7 суток жизни, что подтверждалось более высоким, по сравнению со странами Евросоюза, соотношением уровней постнеонатальной и ранней неонатальной смертности и противоречило биологическим закономерностям – меньшей способности к выживанию детей первой недели жизни, по сравнению с постнеонатальным периодом. По мнению авторов, реальный уровень младенческой смертности в Российской Федерации превышает зарегистрированный в официальных документах на 28,51% (в 2010 г. официально зарегистрированный показатель составил 76 на 10 000, реконструированный авторами исходя из постнеонатальной смертности – 98 на 10 000 живорожденных), при том что расчетное превышение над официальными документами в 1995 г. составляло всего 9,07% (182 официальный и 199 расчетный). Кроме того, обращает на себя внимание некоторый противоречивый факт, косвенно свидетельствующий о недоучете летальных исходов: темп снижения смертности новорожденных и детей первого года жизни соизмерим, а в некоторых регионах выше, чем в более старших возрастных группах. При том что в развитых странах имеет место обратная тенденция: более быстрыми темпами снижается смертность детей старших возрастных групп по сравнению с младенцами, что обусловлено биологическими предпосылками – риск умереть у детей выше в раннем неонатальном и младенческом возрасте по сравнению с детьми 1-4 лет жизни.

Изучение структуры и динамики смертности детского населения в более старших возрастных пятилетних группах 5-9 и 10-14 лет, выполненное Е.В.Земляновой в 2009 г. [14], выявило отсутствие существенных различий как уровня, так и структуры смертности в каждой из них. Коэффициент смертности в объединенной группе 5-14 лет с 2000 по 2008 гг. снизился на территории Российской Федерации на 29,2% с 44,9 до 31,8 на 100 000 населения соответствующего возраста. Снижение показателя было достигнуто главным образом за счет снижения смертности в классе травм, отравлений и других последствий внешних причин, на долю которых пришлось порядка 50% летальных исходов. В указанном классе произошло снижение доли убийств (с 6,5% до 4,5%) и всех других несчастных случаев (с 15,3% до 11,7%). Одновременно с этим увеличилась доля транспортных несчастных случаев (с 26,3% до 30,2%), повреждений без уточнения (с 6,1% до 9,5%), отравлений (с 8,4% до 10,1%), случайных падений (с 3,4% до 4,5%).

Аналогично группе детей 5-14 лет, за указанный период было выявлено и снижение уровня коэффициента общей смертности среди подростков 15-19 лет, однако несколько меньшими темпами – на 27,2% с 145,1 до 105,6 на 100 000 населения соответствующего возраста. Снижение смертности также, как и у детей 5-14 лет, было обеспечено за счет класса травм, отравлений и других последствий внешних причин смерти: за указанный период на 26,8% со 107,5 до 78,6 на 100 000 соответствующего населения. В указанном классе с 2000 по 2008 гг. увеличилась доля транспортных несчастных случаев с 27,1% до 29,1%; самоубийств и повреждений с 20,7% до 26,0% и повреждений без уточнения с 10,8% до 12,1%. Практически не изменилась доля утоплений, которая варьировала от 6,5% до 6,6% и снизилась доля отравлений с 11,3% до 5,2%, убийств с 11,9% до 9,5%, других несчастных случаев с 17,0% до 11,6%.

Особенностью смертности российских подростков 15-19 лет является ее высокая зависимость прежде всего от социально-экономических, а не медицинских факторов, что подтверждается высокой долей в структуре смертности внешних воздействий [12]. Динамика смертности подростков на территории Российской Федерации с 80-х гг. прошлого века характеризуется тремя этапами: стабильное снижение показателя в советское время вплоть до 1987 г., стабильный рост с 1987 по 1995 гг. и неустойчивое сокращение с 1996 по 2006 гг.

Как видно из представленной информации, смертность от дорожно-транспортного травматизма, несмотря на снижение ее уровня, является актуальной медико-социальной проблемой в детском и подростковом возрасте в подавляющем большинстве возрастных групп. Без принятия неотложных мер смертность от данной причины к 2030 году займет пятое место в структуре смертности всего населения земного шара [33]. Несмотря на то, что наша страна уделяет значительное внимание предупреждению детского дорожно-транспортного травматизма на государственном уровне (реализация Федеральных программ, в частности «Повышение безопасности дорожного движения» в 2006–2012 гг. и 2013–2020 гг., ужесточение административного и уголовного законодательства за нарушение правил дорожного движения, модернизация системы оказания медицинской помощи пострадавшим в ДТП), количество погибших в них детей и подростков остается достаточно высоким ([www.gibdd.ru](http://www.gibdd.ru)).

Учитывая высокую актуальность данной проблемы в 2010 г. практически всеми государствами было провозглашено Десятилетие действий по обеспечению безопасности дорожного движения в 2011–2020 гг. с целью сохранить до 5 млн. жизней. Наибольшее число погибших в ДТП отмечалось в странах со средним доходом – 20,1 на 100 000 населения, против 18,7 в странах с низким доходом и 8,7 – с высоким. Очевидно, что такая диспропорция обусловлена в развитых странах эффективными и, как правило, дорогостоящими, системами безопасности; в бедных странах – относительно низкой интенсивностью дорожного движения на фоне старого авто- и мотопарка и слабого развития систем безопасности; в развивающихся странах – быстрым увеличением количества участников дорожного движения и парка транспортных средств вместе с ограниченным внедрением систем безопасности на дороге и недостаточным развитием улично-дорожной сети. При этом в Европе дорожно-транспортная смертность является самой низкой в мире – 10,3 на 100 000 населения, по сравнению с 16,1 в регионе Америка и 24,1 в Африке. Наибольшая смертность из участников дорожного движения наблюдается среди пешеходов, мотоциклистов и автомобилистов – 22%; 23% и 5%, т.е. суммарно более 50% погибших в мире. Указанная структура различается по регионам ВОЗ в зависимости от традиционных способов передвижения и особенностей организации дорожного движения, однако 50% летальных исходов на дороге в европейском регионе принадлежит автомобилистам, пешеходы составляют 27%, мотоциклисты – 12%, велосипедисты – 4%, прочие случаи гибели на дороге – 7%. Очевидно, что дети и подростки, которые являются наиболее частыми водителями и пассажирами вело- и мототехники, а также пешеходами, находятся в группе чрезвычайно высокого риска. При этом отмечается, что наиболее эффективными мерами являются меры по предупреждению ДТП и летальных исходов в них: их эффективность существенно выше по сравнению усилиями системы здравоохранения.





ранения по оказанию помощи пострадавшим [33].

Другой не менее значимой причиной смерти подростков является смертность вследствие дорожных и нетранспортных несчастных случаев [12, 14]. При этом одной из значимых проблем является употребление алкоголя и несчастные случаи, которые произошли под его воздействием. В последние годы возраст, когда подростки впервые пробуют алкоголь, снизился в среднем до 11 лет [34]. Следует отметить, что в последние годы в нашей стране и в данной области предприняты серьезные законодательные шаги в вопросе ограничения употребления алкоголя среди подростков: ограничение продажи лицам до 18 лет, продажи алкогольных напитков в вечернее время, запрещение рекламы алкогольной продукции и др.

В группе подростков высокой остается смертность от самоубийств: уровень смертности в мире по 90 странам составил в среднем 7,4 на 100 000. Из них в 13 государствах величина показателя превышала среднее значение в 1,5 раза. К таким странам относится, наряду со Шри-Ланкой, Литвой и Казахстаном – Россия. Еще в 24 странах величина смертности от самоубийств была ниже средней величины (в том числе Норвегия, Канада, Латвия, Австрия, Латвия, Бельгия и США). Приведенные данные свидетельствуют, что в странах с переходной экономикой уровень самоубийств среди подростков выше, по сравнению с экономически развитыми державами, где предупреждению самоубийств уделяется большое внимание [35 – 38].

Резервуаром латентной смертности от внешних причин у подростков является класс неточно обозначенных состояний. По данным, представленным А.Е.Ивановой с соавт. в 2009 г. [12], смертность в указанном классе причин смерти в 2006 г. по сравнению с 1991 г. увеличилась в 2,2 раза или на 70,6%. В Российской Федерации в 2006 г. смертность подростков в указанном классе определялась тремя причинами: другие неточно обозначенные и неуточненные причины смерти – 90,5% среди юношей и 88,2% - среди девушек; смерть без свидетелей – 6,4% и 8,1% соответственно и внезапная смерть по неизвестной причине – 3,1% и 3,7%. При этом проведенный в субъектах Российской Федерации анализ результатов судебно-медицинских исследований показал, что в реальности первые два диагноза ставятся при обнаружении трупа в различной степени разложения или мумификации в различных местах (земля, водоем, лес и пр.), то есть когда подросток оказался внезапно в беспомощном состоянии [39]. Очевидно, что наиболее вероятными причинами наступления смерти в таких условиях являются хронические или острые соматические заболевания (ураганный отек легкого, сахарный диабет и др.), однако подавляющее большинство подростков – относительно здоровые и крепкие организмы и с высокой долей вероятности можно говорить о том, что в данной возрастной группе внезапное развитие жизнеугрожающего состояния без внешнего воздействия практически невозможно. Изложенное свидетельствует, что смертность подростков от неуточненных причин, фактически можно рассматривать как смертность от внешних воздействий.

Факторами, существенно влияющими на высокий уровень смертности детского населения, преимущественно в развивающихся странах, наряду с относительно низким экономическим и культурным уровнем, являются недостаточная доступность медицинского обеспечения, обусловленная, в том числе, как географической удаленностью, так и экономическими причинами [40].

На территории Российской Федерации, несмотря на наметившиеся в последние годы позитивные тенденции снижения уровня смертности детского населения, ее уровень превышает уровень экономически развитых стран по разным направлениям более чем в 1,5 раза. Основными факторами, препятствующими более динамичному течению процесса являются: недостаточное правовое обеспечение охраны здоровья детей; несоответствие современным условиям состояние системы первичной медико-санитарной помощи детям (несовершенство системы финансирования учреждений здравоохранения, низкий уровень оплаты труда большинства медицинских работников и финансирования системы здравоохранения в целом, неудовлетворительное состояние материально технической базы, отсутствие мер социальной защиты и правовой поддержки медицинских работников, потеря приоритетности профилактического направления детского здравоохранения); недостаточная доступность высокотехнологичной медицинской помощи детям [11].

Уровень смертности детей и подростков различается в зависимости от региона проживания и условий жизни, что является во многом определяющим доступности медицинской помощи: более высокий уровень смертности наблюдается среди менее обеспеченного и бедного населения, проживающего в сельской местности. На территории Российской Федерации имеет место дифференциация уровня смертности детей и подростков. Разброс показателя смертности составляет в группе детей 0-4 года – 13 раз, 5-14 лет – 7 раз, 15-19 лет – 12 раз [14]. Очевидно, что столь существенные региональные различия требуют детального анализа смертности детей и подростков в каждом регионе, с целью определения путей ее снижения и направлений системы здравоохранения, работающих неэффективно.

В возрастной группе 0-4 года наиболее высокий коэффициент смертности в Российской Федерации в 2008 г. (более 60 на 100 000 детей до 5 лет) регистрировался в Чукотском АО, Республике Тыва и Магаданской области, самые низкие (13 и менее на 100 000) – в Москве, Санкт-Петербурге, Северной Осетии. В группе 5-14 лет наивысшие показатели смертности (выше 40 на 100 000) отмечались в Республике Тыва, самые низкие (9 и менее на 100 000 населения соответствующего возраста) – в гг. Москва и Санкт-Петербург, Республике Северная Осетия и Ульяновской области. Среди подростков 15-19 лет наиболее высокий уровень смертности (выше 200 на 100 000 соответствующего населения) был в республике Тыва и Чукотском автономном округе, самые низкие (менее 50) – в Белгородской области, Кабардино-Балкарской Республике, Республиках Дагестан и Северная Осетия. Следует отметить, что наиболее низкие показатели смертности детей и подростков во всех возрастных группах были отмечены в Республике Ингушетия, однако уровень коэффициента смертности значительно ниже, чем в регионах страны с наиболее развитой системой здравоохранения (например, гг. Санкт-Петербург и Москва), позволяет усомниться в их достоверности [14].

Таким образом, снижение уровня смертности детей и подростков является актуальным во всем мире. При этом для достижения максимального эффекта необходимо учитывать ведущие причины летальных исходов в регионе, на которых необходима первоочередная концентрация государственных усилий в целом и системы здравоохранения в частности.





## ЛИТЕРАТУРА

1. Alkema L., You D. Child mortality estimation: a comparison of UN IGME and IHME estimates of levels and trends in under-five mortality rates and deaths PLOS Medicine 2012; Vol. 9 (8): e1001288.
2. You D., Inoue M., Suzuki E. et al. Levels & trends in child mortality. – WHO/UNICEF, 2012.
3. Silva R. Child Mortality Estimation: Consistency of Under-Five Mortality Rate Estimates Using Full Birth Histories and Summary Birth Histories. PLoS Med; Vol. 9(8) e1001296. doi:10.1371/journal.pmed.1001296
4. Harnden A., Mayon-White R., Mant D., Kelly D., Person G. Child death: confidential enquiry into the role in quality of UK primary care. Br J Gen Pract 2009; 59: pp. 819 – 824.
5. Мун П. Г. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин и детей. – WHO, 2010.
6. Keeping promises, measuring results: Commission on information and accountability for women's and children's health. – WHO, 2011.
7. World Health Statistics. – Geneva: WHO, 2009.
8. Health systems for the MDGs: Country Needs and Funding Gaps - World Bank/UNICEF/UNFPA/PMNCH, 2009; WHO updates & MBV updates, 2010.
9. Суханова Л.П., Скляр М.С. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска // Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения». – 2008. – Эл. №ФС77-28654.
10. The European health report 2012: charting the way to well-being. – WHO, 2012.
11. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. // Педиатрия. – 2012. – Т.91; №3. – с.9-14.
12. Иванова А.Е., Семенова В.Г., Кондракова Э.В., Михайлов А.Ю. Основные тенденции и региональные особенности смерти российских подростков. // Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения». Электронное издание. – 2009. - №2.
13. Семенова В.Г., Окунев О.Б., Антонюк В.В., Евдокимкина Г.Н. Возрастные и нозологические особенности смертности населения России на фоне западноевропейских государств в 1990-2009 гг. // Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения». Электронное издание. – 2012. - №4.
14. Землянова Е.В. Анализ статистики смертности детей от несчастных случаев, отравлений и травм. // Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения». Электронное периодическое издание. – 2009. - №4.
15. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России. – М.: Литерра, 2007. – 328 с.
16. Zafari M., Moslemi L., Abbasi E., Tahmasebi H. A study of frequency and causes of one month to 5-year-old child mortality and its affecting factors. International Journal of Internal Medicine; Vol. 1 No. 2, 2012: pp. 33-36.
17. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Ильин А.Г. О резервах снижения смертности детского населения России. // Вопросы современной педиатрии – 2006. – Т.5; №5. – с.5 – 8.
18. Hill K., You D., Inoue M., Oestergaard M.Z. Child mortality estimation: accelerated progress in reducing global child mortality, 1990-2010. PLOS Medicine, Vol. 9, 2012.
19. More money for health and more health for the money? Taskforce on Innovative International Financing for Health Systems. – WHO, 2009.
20. Актуальные проблемы подростковой медицины. Под ред. А.Г. Румянцева, Д.Д. Панкова. М.: «Дом печати «Столичный бизнес», 2002: 372 с.
21. Rajaratnam J.K., Marcus J.R., Flaxman A.D., Wang, H., Levin-Rector A., Dwyer L., Costa, M., Lopez A.D., Murray C.J.L. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970–2010: A systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. Lancet 2008, 375.
22. Ильин А.Г., Романова Т.А., Акиншин В.И., Фомина Н.Б., Артеменко К.А. Анализ младенческой смертности в Белгородской области за 2005 – 2007 гг. // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, №3. – с. 125.
23. Боброва И.Н., Перепелкина Н.Ю. Анализ показателей младенческой смертности в субъекте Российской Федерации (десятилетнее наблюдение). // Медицинский альманах. – 2010. – №4. – с. 40-42.
24. Сандакова Е.А., Гостева Е.О. Акушерские проблемы младенческой смертности от врожденных пороков развития. // Здоровье семьи – 21 век. Электронное периодическое издание. – 2012-2-9ю
25. Black R.E., Cousens S., Johnson H.L., Lawn J.E., Rudan I., Bassani D.G., Jha P., Campbell H., Walker C.F., Cibulskis R., Eisele T., Liu L., Mathers C. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: A systematic analysis. Lancet 2010, 375, 1969–1987.
26. Fischer-Walker C et al. Global burden of childhood diarrhoea and pneumonia: leading causes of child mortality. Lancet, 2013.
27. Новиков П.В. Принципы организации медико-генетической помощи детям с наследственной патологией / Ю.И. Барашнев, В.А. Бахарев, П.В. Новиков // Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей: путеводитель по клинической генетике. – М.: Триада-Х, 2004. – 550 с.
28. Недифференцированная патология нервной системы и роль аномалий развития мозга у детей в этом процессе / Ю.И. Барашнев, А.В. Розанов, Ф.И. Волобуев, В.О. Панов // Международный неврологический журнал. – М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2006. – № 1(5). – С. 2–6.
29. Rudan I., Chan K.Y., Zhang J.S., Theodoratou E., Feng X.L., Salomon J.A., Lawn J.E., Cousens S., Black R.E., Guo Y., Campbell H. Causes of deaths in children younger than 5 years in China in 2008. Lancet 2012, 375, 1083–1089.
30. Всемирный доклад о профилактике детского травматизма. – ВОЗ, 2008.
31. Meddings D. Child Injury Prevention: An Overlooked Challenge for Child Survival Int. J. Environ. Res. Public Health 2013, 10, 568-570.
32. Суханова Л.П., Бушмелева Н.Н., Сорокина З.Х. Младенческая смертность в России с позиции достоверности ее регистрации. // Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения», – 2012. - №6.
33. Global status report on road safety 2013. Supporting a decade of action. – WHO, 2013.
34. Здоровье детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Факты и цифры. - ЕРБ ВОЗ. Копенгаген, Вена, 8 сентября 2003 г.
35. La Vecchia C., Lucchini F., Levi F. Worldwide trends in suicide mortality, 1959–1989. Acta Psychiatr Scand 1994; 90: 53–64.
36. Diekstra R.F.W. The epidemiology of suicide and parasuicide. Arch Suicide Res 1996; 2: 1–29.
37. Schmidtke A., Weinacker B., Apter A. Suicide rates in the world: update. Arch Suicide Res 1999; 5: 81–89.
38. Mittendorfer Rutz E., Wasserman D. Trends in adolescent suicide mortality in the WHO European Region. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13: 321–331.
39. Семенова В.Г., Иванова А.Е., Дубровина Е.В. Смертность российской молодежи: долгосрочные тренды и современные особенности. //Российская молодежь: проблемы и решения. М.: ЦСП, 2005. с. 318-361.
40. Victora C.G. et al. How changes in coverage affect equity in maternal and child health interventions in 35 Countdown to 2015 countries: an analysis of national surveys. The Lancet, 2012, 380:1149–1156.



А.Н. Рымашевский<sup>1</sup>, Ю.Л. Набока<sup>2</sup>, М.В. Потапова<sup>3</sup>, Е.Д. Слюсарева<sup>4</sup>,  
Р.С. Геворкян<sup>5</sup>, А.В. Кадетов<sup>3</sup>, Н.А. Красникова<sup>4</sup>

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра акушерства и гинекологии №1

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

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

<sup>3</sup>МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко», акушерское отделение.

Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, пер. Ворошиловский, 105.

<sup>4</sup>МБУЗ «Родильный дом №5»

Россия, 344004, г. Ростов-на-Дону, ул. Мадояна, 32.

<sup>5</sup>МБУЗ «Городская поликлиника №42»

Россия, 344103, г. Ростов-на-Дону, ул. Еременко, 33 «а».

В обзоре рассматривается значимость кесарева сечения в снижении перинатальных потерь, отражаются проблемы, связанные с увеличением частоты абдоминального родоразрешения, акцентируются гнойно-септические осложнения, анализируются факторы риска развития инфекционно-воспалительного процесса в послеоперационном периоде, рассматриваются преимущества и недостатки современных способов профилактики их возникновения.

Ключевые слова: кесарево сечение, гнойно-септические осложнения, антибиотикопрофилактика.

A.N. Rymashevsky<sup>1</sup>, J.L. Naboka<sup>2</sup>, M.V. Potapova<sup>3</sup>, E.D. Slyusareva<sup>4</sup>,  
R.S. Gevorkyan<sup>5</sup>, A.V. Kadetov<sup>3</sup>, N.A. Krasnikova<sup>4</sup>

## CONTEMPORARY PROBLEMS OF ABDOMINAL DELIVERY

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

<sup>2</sup>Chair of obstetrics and gynaecology №1,  
Microbiology and Virology Department

29 Nakhichevansky lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kadetov@yandex.ru

<sup>3</sup>The Municipal budgetary institution of the public health Town hospital №1  
name N.A. Semashko, Obstetric Branch

105 fatted. Voroshilovskiy, Rostov-on-Don, 344002, Russia.

<sup>4</sup>The municipal budgetary institution of the public health «Puerperal house 5»  
32, Madoyana str., Rostov-on-Don, 344004, Russia.

<sup>5</sup>The municipal budgetary institution of the public health «Town polyclinic 42»  
33 «a», Eremenko str., Rostov-on-Don, 344103, Russia.

The review examined Cesarean section significance in decrease of perinatal mortality, the problems associated with the increase of abdominal delivery are reflected, purulent-septic complications are accented, risk factors of infection-inflammatory process development in post operational period are analysed, the advantages and disadvantages of contemporary preventive methods of their origin are considered.

Key words: Cesarean section, purulent-septic complications, antibiotic prophylaxis.



**П**ервоочередной задачей акушерства является снижение материнской и детской заболеваемости и смертности. Достоверным механизмом снижения перинатальных потерь является кесарево сечение. В зависимости от уровня акушерского стационара частота абдоминального родоразрешения колеблется от 3% до 42% [1, 2, 3].

### Роль кесарева сечения на современном этапе

Однако рост количества операций кесарева сечения привел к возникновению новых проблем, важнейшей из которых стало увеличение частоты гнойно-септических осложнений. Перенесенный в послеродовом периоде воспалительный процесс органов малого таза неблагоприятно отражается на репродуктивном здоровье женщины, приводя к бесплодию, привычному невынашиванию, нарушению менструального цикла и пр.

Частота развития воспалительных осложнений после абдоминального родоразрешения колеблется от 20 до 75% [4,5,6]. В структуре причин материнской смертности на долю гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения приходится 13-15% [7,8]. По данным мировой статистики от септических акушерских осложнений ежегодно гибнет приблизительно 150 тысяч женщин.

Несмотря на многочисленные усилия специалистов, на протяжении последних лет высокая частота гнойно-септических осложнений не имеет тенденции к снижению.

Характерной чертой послеродовых гнойно-септических заболеваний является их полимикробная этиология. За последнее десятилетие изменился видовой спектр возбудителей послеродовых гнойно-септических заболеваний. Наряду с лидирующей этиологической позицией грамотрицательных бактерий увеличивается значимость грамположительной флоры. Если раньше основным этиологическим фактором по праву считалась кишечная палочка, реже – синегнойная палочка или протей, то сейчас ведущая роль принадлежит энтерококкам (до 65% всех случаев послеродовых гнойно-септических заболеваний). Кроме того, возросла значимость неблагоприятного воздействия возбудителей инфекций, передаваемых половым путем. Например, хламидии вызывают вялотекущие формы эндометритов, нередко присоединяясь к первичным возбудителям инфекции [9, 10].

Отсутствие монолидера инфекционного процесса заставляет акушера-гинеколога и клинического фармаколога использовать многокомпонентные схемы антибактериальной терапии, что увеличивает объем финансовых затрат на осуществление лечебно-профилактической помощи пациентке.

В структуре послеоперационных гнойно-септических заболеваний одно из ведущих мест занимает послеродовый эндометрит, встречающийся по данным разных авторов в 30–57% случаев [9, 11,12,13]. После абдоминального родоразрешения эндометрит развивается в 5–10 раз чаще по сравнению с родами через естественные родовые пути [10,14,15].

Сепсис и септические послеродовые осложнения до сих пор остаются в числе трех наиболее частых причин материнской смертности в РФ, составляя 26% в ее структуре. Клиническое течение заболевания зачастую име-

ет стертую манифестацию за счет исходного изменения иммунного статуса роженицы, сниженной реактивности и нарушения адаптивных реакций. Такой характер течения осложнения затрудняет своевременную диагностику и, соответственно, оказание качественной медицинской помощи [16,17].

Поэтому поиск эффективных способов прогнозирования возникновения послеоперационных гнойно-септических осложнений является крайне востребованным в настоящее время.

### Способы прогнозирования гнойно-септических осложнений после кесарева сечения

Значительным резервом снижения частоты инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний является оптимизация тактики ведения беременности и родов с учетом степени перинатального риска [18].

Работы, посвященные прогнозированию развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, малочисленны и в основном направлены на выделение групп риска и выявление изменений отдельных показателей гомеостаза организма беременных женщин [14, 19-23]. Мы проанализировали ряд публикаций, посвященных вышеуказанной проблеме.

По данным Кадыровой Ф.К. и соавт. [19] к основным факторам развития послеоперационных воспалительных заболеваний после абдоминального родоразрешения относят: хронические воспалительные заболевания, патологию шейки матки, высокую частоту самопроизвольных, искусственных аборт и бесплодия в анамнезе, анемию различной степени, осложнения беременности – многоводие, эклампсия, преждевременное излитие околоплодных вод и интраоперационные факторы – продолжительность операции более 60 минут и общую кровопотерю более 500 мл. Эти данные сопоставимы с результатами научного анализа других авторов.

Галимов А.И. [24] к факторам риска инфекционно-воспалительных осложнений после экстренного кесарева сечения относит нарушения кишечного и влагалищного микробиоценоза, другие инфекции нижнего отдела полового тракта (вульвовагинальный кандидоз, хламидиоз, микст-инфекции и другие). Способствующими факторами являются – железодефицитная анемия, аномалии излития околоплодных вод, хронические инфекционные заболевания почек, желудочно-кишечного тракта.

Многочисленные исследования подтверждают, что наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза увеличивает риск развития гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде. Это обусловлено активацией патологического процесса в малом тазу и регионарных лимфатических узлах и снижением резистентности матки и половых путей на фоне родовой травмы [25,26].

Согласно данным А.Н. Рымашевского неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания (пиелонефрит), длительно персистируя в урогенитальной системе женщины, а чаще дебютируя во время беременности, на фоне сниженной иммунорезистентности и уменьшения запаса гликогена в слизистой влагалища, обуславливают глубокие дисбиотические процессы (бактериальный вагиноз – 37%, кольпит – 17%). При этом важным обстоятельством является отсутствие единого представления о норме биоценоза влагалища, в то время как степени чистоты уже не применимы! Тем не менее





очевидно, что наличие дисбиозов влагалища у беременных представляет реальную опасность, как для матери, так и для плода, способствуя осложненному течению гестационного процесса, родов и послеродового периода. Таким образом, наличие пиелонефрита при беременности является фактором риска развития гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде. [27].

Исследования Репиной М.А. и соавт. показали, что по мере нарастания тяжести железодефицитной анемии усугубляются нарушения микроциркуляторного звена, что способствует возникновению гнойно-септических осложнений [28].

При сочетанном воздействии гестоза и инфекционно-воспалительных процессов нижних отделов генитального тракта, условно-патогенная микрофлора биотопы влагалища принимает участие в развитии воспалительных процессов в плаценте, пуповине и амниотических оболочках, способствуя неблагоприятным исходам беременности для матери и плода [29].

Существовавшие исходно у женщины как бактериальные, так и вирусные заболевания, а также их сочетания в период беременности часто приводят к инфекционному поражению последа, осложненному течению послеродового периода. [30]

Результаты работы Н.В. Хоменко [31] свидетельствуют, что кесарево сечение, выполненное по экстренным показаниям, увеличивает риск развития гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде.

Инфекционные осложнения приводят к увеличению длительности пребывания пациентки в лечебно-профилактическом учреждении. Длительное пребывание в стационаре в свою очередь повышает риск развития гнойно-септических осложнений, вызванных госпитальными штаммами условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Таким образом, формируется порочный круг: инфекция → стационар → госпитальная инфекция → стационар [32].

По материалам Центрального НИИ эпидемиологии МЗ России, в структуре официально зарегистрированной заболеваемости 36% случаев приходится на внутрибольничные инфекции в акушерских стационарах [33]

Сам факт выполнения кесарева сечения: находящиеся в полости матки сгустки крови, остатки децидуальной ткани, а также локальные изменения, связанные с травматизацией мышцы матки во время хирургического вмешательства (отек, ишемия тканей, наличие микрогематом в области шва, большое количество инородного шовного материала) являются предрасполагающими факторами для осложнений и создают благоприятную среду для размножения в матке облигатно-анаэробных микроорганизмов [34].

Еще один важный момент – экстренность выполнения кесарева сечения. Отсутствие времени на обследование и нормализацию микробиоценоза генитального тракта беременных женщин зачастую приводит к осложнениям в интра- и послеоперационном периодах, в частности к инфекционно-воспалительным, частота которых в 23 раза превышает таковую при плановых операциях и колеблется от 15,9 до 72,6%. Поэтому экстренное кесарево сечение заслуживает большого внимания как фактор повышенного риска послеоперационных инфекционных осложнений. В этом аспекте уменьшение числа экстренных кесаревых сечений и эффективная профилактика инфекционных осложнений в послеоперационном

периоде представляют проблему первостепенной важности [11, 24].

Все вышеуказанное определяет необходимость осуществления медико-организационных, социально-гигиенических и экономических мероприятий по снижению и профилактике возникновения гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения.

#### **Современные методы профилактики и лечения гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения**

Большое значение в качестве мер профилактики послеоперационных гнойных осложнений и в формировании полноценного рубца на матке имеет техника наложения шва на матку, качество шовного материала [35].

Инфекционный процесс – это результат взаимодействия трех факторов: наличия возбудителя, состояния первичного очага поражения и сопротивляемости организма. На этом принципе основана современная профилактика гнойно-септических осложнений после кесарева сечения. Она включает ряд мероприятий: воздействие на патогенного микробного агента, нормализацию микробиоценоза родовых путей, стимуляцию иммунной системы. Кроме того, важное значение имеет терапия, направленная на улучшение сократительной активности матки [10,11,36].

Антибиотикопрофилактика гнойно-септических осложнений является базовым методом. Согласно результатам, полученным В.А. Ананьевым [37], появление в последние годы нового поколения антибиотиков широкого спектра действия позволяет осуществить профилактику и эффективное лечение тяжелых послеоперационных инфекционных осложнений.

В качестве дополнительных неспецифических профилактических мероприятий в последнее время в акушерскую практику внедряются озонотерапия, магнитно-лазерная терапия, рефлексотерапия [38, 39, 40].

Так, например, по данным Мурадовой В.С. [40] применение сочетанной магнито-инфракрасной-свето-лазерной и озонотерапии является эффективным в комплексном лечении эндометрита после кесарева сечения, что позволяет добиться снижения тяжелых осложнений в 2 раза, уменьшения сроков пребывания родильниц в стационаре (в среднем на 3 дня), сокращения количества применяемых антибактериальных препаратов и инфузионных сред, что имеет значительный экономический эффект.

Однако следует отметить, что несмотря на достаточно большое количество предлагаемых неспецифических способов профилактики развития гнойно-септических осложнений при абдоминальном родоразрешении основным методом является применение антибактериальных препаратов.

#### **Нерешенные проблемы антибиотикопрофилактики после абдоминального родоразрешения**

При назначении лекарственных средств пациентке специалист всегда соотносит пользу от применения препарата с риском развития побочных эффектов и нежелательных реакций. Использование антибактериальных препаратов, особенно с профилактической целью, является одной из самых дискуссионных проблем.



Одни исследователи полагают, что антибиотико-профилактика должна проводиться всем пациенткам, родоразрешенным путем кесарева сечения. В работе Рыжкова С.В. в качестве эффективного и экономичного способа профилактики инфекционных осложнений обосновано однократное введение максимальной суточной дозы антибиотика во время операции [41].

Однако большинство авторов считают тотальную антибиотикопрофилактику необоснованной и рекомендуют применять ее только у пациенток, имеющих факторы риска развития инфекции. Объясняется это возможными побочными действиями антибиотиков: анафилактические реакции, подавление иммунологической реактивности, замедление репаративных процессов, нарушение нормального микробиоценоза организма, формирование резистентных штаммов микрофлоры. Во многих публикациях подчеркивается, что применение анти-

биотиков при плановых операциях и низком риске инфекционных осложнений отнюдь не предупреждает их развития, не уменьшает длительности госпитализации, а способствует стертому течению гнойно-воспалительных заболеваний, утяжеляет последующее течение эндометрита [4, 5, 10, 13, 17, 22, 33, 36, 42].

Подводя итог вышесказанному следует отметить, что в настоящее время сохраняется высокая частота послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений после операции кесарева сечения, в научной литературе имеется недостаточное количество достоверных сведений о способах прогнозирования, ранней диагностики и профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, доступных для акушерского стационара любого уровня, что требует дальнейшего научного поиска.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Болвачева Е.В., Щербакова О.Л. Вопросы сохранения репродуктивной функции женщин после кесарева сечения. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI. – №2. – С. 38–43.
2. Серов, В.Н. Кесарево сечение в системе перинатального акушерства. // Русский медицинский журнал: РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 1. — С. 3–5.
3. Ипполитова Л.И., Туровский Я.А. Особенности ранней адаптации и вскармливания детей, извлеченных кесаревым сечением. // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 3. – С. 50–52.
4. Шляпников М.Е., Линева О.И., Федорина Т.А., Давыдкин Н.Ф., Белоконов В.И., Жестков А.В., Бренерова О.В., Арутюнян К.Н., Сетоян М.А., Решетникова В.П., Меркулова В.И., Герасимова Е.Е., Кривошеева Г.Н. Послеродовой эндометрит: этиология, патогенез, диагностика и лечение. // Самарский медицинский журнал. – 2008. – Т.41, № 1. – С.34–42.
5. Анохова Л.И., Загородняя Э.Д., Иозефсон С.А. Использование ронколейкина при эндометрите после кесарева сечения. // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. – С.16–17.
6. Barbut F., Carbonne B., Truchot F., et al. Surgical site infections after cesarean section : results of five-year prospective surveillance. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2004. - 33(6). - P.487–96.
7. Хасанов А.А., Валеев Р.А. Влияние кесарева сечения на репродуктивную функцию женщин и потомство. // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т.86, №5. – С.404–405.
8. Филиппов, О. С., Хоменко, Н. В. Особенности структуры гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения. // Ежеквартальный медицинский журнал «Первая Краевая», Красноярск, 2004.- №22. - С. 50–51.
9. Орджоникидзе Н.В., Федорова Т.А., Дanelян С.Ж. Эндометрит и раневая инфекция у родильниц. Проблемы и пути их решения. // Акушерство и гинекология. – 2004. - №5.- С 3—5.
10. Горин В.С., Серов В.Н., Бирюкова Л.А., Степанов В.В. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. - №1. – С.21–28.
11. Баев О.Р., Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Инфекционные осложнения операции кесарева сечения. Современные принципы диагностики и лечебной тактики. // Материалы IX Российского форума «Мать и дитя». М., 2007. – С.17–18.
12. Горин В.С., Матвеева И.В., Шаклеин А.В., Попова Ж.Ю., Кукушев А.В. Оптимизация диагностики и лечения субинволюции матки как одной из форм послеродового эндометрита. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. - №3. – С.27–34.
13. Faro S. Postpartum endometritis. // Clin. Perinatol. – 2005. – 32(3). – P. 803–814.
14. Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М. Кесарево сечение. // М. – 2004. – С.320.
15. Su G.D., Gong S.P., Yu Y.H. et al. Intraoperative and postoperative risk factors for surgical site infection following cesarean section. // Am J. Obstet. Gynec. – 2008. - 201: 1.- P. 322–328.
16. Герасимович Г. И. Сепсис и инфекционно-токсический шок в акушерстве. // Охрана материнства и детства. Витебск, 2003. - №2. - С. 17–24.
17. Soper D., Kemmer C., Conover W. Abbreviated Antibiotic Therapy for the Treatment of Postpartum Endometritis. // Obstet. Gynecol. 2007. - Vol. 69, №1. - P. 127–130.
18. Мамедова М.А., Сармосян М.А., Ордиянц И.М., Костин И.Н. Роль интранатального прироста факторов риска в прогнозировании исхода родов. // Журн. Вестник Российского университета дружбы народов. - М., 2008. - №5.- С.34–40.
19. Кадырова Ф.К., Нарзуллаева Е.Н., Талбова Н.С. Аутоплазмотрансфузия при комплексном подходе к профилактике послеоперационных осложнений. // Материалы IX Российского форума «Мать и дитя». М., 2005. -С. 86–87.
20. Капустина И.В., Николаева Н.И. Профилактика осложнений после кесарева сечения. // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». М., 2005. - С. 92–93
21. Лунева И.С., Попов Н.М., Овсянникова Е.А. Комплексная профилактика осложнений при операции кесарево. // Материалы VIII Российского форума «Мать и дитя». М., 2006. - С. 141–142.
22. Лысенко К.А., Щетинина Н.С., Тютюнник В.Л. Оптимизация профилактики эндометрита после кесарева сечения. // Материалы VIII Российского форума «Мать и дитя». - М., 2006. - С. 142.
23. Остроменский В.В., Абашин В.Г., Долгов Г.В. Прогнозирование гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - СПб, 2008. - №4 (24). - С. 76–79.
24. Галимов А.И. Инфекционно-воспалительные осложнения после экстренного кесарева сечения и принципы их профилактики. // Медицинский вестник Башкортостана, 2010. — № 3. - С. 48–50.
25. Салехов С.А., Утешев Т.А., Ким В.В. Профилактика осложнений после родов у женщин ранее перенесших хламидийную инфекцию половых органов. // Метод, рекомендации. - Великий Новгород, 2004. - 14с.
26. Sanders B. Uterine factors and infertility. // J. Reprod. Med. 2006. - Vol. 51, № 3. - P. 169 - 176.
27. Рымашевский А.Н., Апресян С.В., Сакварелидзе Н., Оленева М.А., Бондаренко К.В. Особенности перинатальных исходов при хронических инфекциях у матерей. // Вестник РУДН. - 2003 - №4(23). С.188–190.



28. Репина М.А. Сепсис: размышления в связи с материнской смертностью. // Журн. акушерства и жен. болезней. - 2005. - Т. LIV, № 3. - С. 74-82.
29. Фильченко А.С. и соавт. Морфофункциональное состояние плацент при позднем гестозе и внутриутробном инфицировании. // Пренатальная диагностика и беременность высокого риска. Материалы пленумов Российской ассоциации акушеров-гинекологов, проблемной комиссии «Физиология и патология беременности и родов» межведомственного научного совета по акушерству и гинекологии РАМН, МЗ РФ и научно-практической конференции акушеров-гинекологов Южного федерального округа. - Ростов-на-Дону, 2003. - С.160 - 162.
30. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л.// Плацентарная недостаточность и инфекция. - М., 2004. - 494 с.
31. Филиппов О. С., Хоменко Н. В. Пути оптимизации лечебной тактики при послеродовых гнойно-септических осложнениях // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. Красноярск, 2004. - №11. -С. 242-249.
32. Тец В.В. // Клиническая микробиология. Микроорганизмы и антибиотики. Нозокомиальные инфекции. СПб: Кле-Т, 2007. - 132 с.
33. Самикова В.Н., Цокова Т.Н., Козлов Л.Б. Анализ формирования антибиотикорезистентных штаммов по данным бактериологической лаборатории многопрофильной клиники ТГМА. // Международный симпозиум «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки». Тюмень, 2005. - С. 277-279.
34. Duff P. Pathophysiology and Management of Postcesarean Endometritis. // Obstet. Gynecol. 2006. - Vol. 67, №2. - P. 269-278.
35. Заплата В.С., Гребенкин Б. Е., Беда Ю. В., Устюжанина Н. В. Возможности технической оптимизации кесарева сечения в улучшении перинатальных исходов. // Проблемы репродуктивного здоровья и безопасного материнства Пермский медицинский журнал. - 2007 -Т 24, №1-2 – С. 208-212.
36. Chelmow D., Hennesy M., Evantash E.G. Prophylactic antibiotics for nonlaboring patients with intact membranes undergoing cesarean delivery: an economic analysis. // Am J Obstet Gynec. - 2004. - Vol. 91, №5. - P. 1661—1665.
37. Ананьев В.А., Чернуха Е.А. Возможные осложнения, трудности и ошибки при выполнении кесарева сечения. // Акушерство и гинекология /М, 2003. -№3.-С.61-63.
38. Анохова Л.И., Загородняя Э.Д., Дашкевич О.Ю. Профилактика эндометрита после кесарева сечения методом эндовакулярного лазерного облучения. // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». - М.,2005. - С.17-18.
39. Жаркин Н.А., Антонов Ю.В., Кен-Амоа С. Возможности вагинальной рефлексотерапии в комплексной профилактике и лечении эндометритов после операции кесарева сечения. // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - Т. 22, № 2. - С. 40-43.
40. Мурадова В.С. «Оценка эффективности лечения послеродового эндометрита у родильниц после кесарева сечения с применением магнитно-ИК-свето-лазерного излучения и медицинского озона по данным ультразвуковой гистерометрии». // Медицинские науки. - М, 2010. - №2. - С. 25-32.
41. Рыжков С.В., Бичуль О.К., Орлов В.И. Определение эффективности интраоперационной антибиотикопрофилактики после операции кесарева сечения. // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сб. научных материалов / Российская ассоциация акушеров-гинекологов.- Волгоград, 2003.- Т.1, №1.- С. 79-80.
42. Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Хаджиева Э.Д. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии. // Санкт-Петербург: СпецЛит, 2005. - 459с.

ПОСТУПИЛА: 10.04.2013





**А.В. Шестопапов, М.А. Шестопапова, Э.В. Дудникова,  
Т.С. Колмакова, В.А. Чистяков**

## **КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА И ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ АТОПИИ**

*Ростовский государственный медицинский университет  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.*

Индигенная микрофлора кишечника играет ключевую роль в поддержании гомеостаза в желудочно-кишечном тракте. Обзор посвящён современным представлениям о факторах, влияющих на формирование микробиоты кишечника, участии микрофлоры в становлении системного и мукозального иммунитета, роли нарушений микробиоты в развитии аллергических заболеваний.

*Ключевые слова:* микрофлора кишечника, дисбактериоз, аллергия.

**A.V. Shestopalov, M.A. Shestopalova, E.V. Dudnikova,  
T.S. Kolmakova, V.A. Chistyakov**

## **GUT MICROBIOTA AND HYGIENE THEORY OF ATOPY**

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

The indigenous gut microbiota plays a key role in maintaining homeostasis in gastrointestinal tract. The review is devoted to factors influencing gut microbiota composition, involvement of microbiota in formation of systemic and mucosal immunity, the role of disturbances of microbial community in development of allergic disease.

*Keywords:* gut microbiota, dysbiosis, allergy.

Человеческий “суперорганизм” представляет собой совокупность клеток макроорганизма и микробных клеток, при этом количество последних примерно в сотню раз превышает количество собственно человеческих клеток. Принимая во внимание тот факт, что основная роль иммунной системы заключается в противостоянии инфекционным агентам, тем более удивительным кажется существование такого огромного количества микробов в синергизме с организмом человека [1].

Человеческое существование значительно зависит от условий окружающей среды и других организмов. Кроме того, адаптационные способности человека развиваются значительно медленнее, чем у организмов с более быстрым и эффективным метаболизмом, таких как прокариоты и одноклеточные эукариоты. В связи с этим “комплексные” организмы, в частности человек, приобретают способность к симбиозу как способу преодоления генетических и метаболических дефицитов. В результате самым большим органом человеческого организма является кишечная микрофлора, состоящая из двух основных отделов бактерий – Bacteroidetes и Firmicutes [2].

Одним из важнейших факторов защиты ЖКТ является нормальный состав микрофлоры. Её основными функциями являются: участие в пищеварении, регуляция ангиогенеза в кишечнике [3], развитие и стимуляция ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани [4-6], индукция оральной толерантности [5], обеспечение мукозального иммунитета [7, 8] и диверсификация спектра антител [9], конкуренция с патогенными микроорганизмами и поддержание эпителиального барьера [5, 7].

Свои модулирующие влияния на местную и общую резистентность полезная микрофлора реализует путём взаимодействия с толл-подобными рецепторами, запускающая выработку как противо-, так и провоспалительных цитокинов [5, 10].

Убедительно доказано, что представители нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта – как доминантной, так и поддоминантной – активно внедряются в эпителиальные клетки [11-13]. Это существенно повышает стабильность их присутствия в организме, поскольку затрудняет их полное уничтожение при действии различных антибактериальных препаратов.



Формирование доминантной и поддоминантной микрофлоры происходит в первые недели и месяцы после рождения ребёнка.

Рождение ребёнка является одним из определяющих моментов для формирования его микробиоценоза, в течение которых начинается заселение бывшего стерильным кишечника.

Предполагают, что в основе нарушений состава кишечного микробиоценоза лежат современные принципы стерильного ведения родов, широкая распространенность оперативного родоразрешения, значительная распространенность у матерей урогенитальных инфекций, приём антибактериальных препаратов беременными женщинами, детьми и матерями, снижение распространенности и продолжительности грудного вскармливания. Характер микрофлоры кишечника новорожденного младенца зависит от микрофлоры матери, характера родов, окружающей среды и питания [14].

У новорождённых после естественных родов в течение первых 2-3 дней жизни происходит заселение ЖКТ преимущественно аэробными микроорганизмами – энтеробактериями, стрептококками и стафилококками. Эти бактерии поступают из окружающей среды, являются потенциально патогенными, но их метаболическая активность создаёт оптимальные условия для последующего заселения бифидо- и лактобактерий [15]. Бифидо- и лактобактерии, а также другая анаэробная флора начинают появляться в кишечнике начиная со 2-3 дня жизни.

Дополнительным источником бактерий для новорождённых на естественном вскармливании является грудное молоко, которое у здоровых женщин содержит до  $10^9$  микробов в одном литре [16].

Одним из важнейшим свойств резидентной флоры является её непосредственное участие в становлении иммунной системы как кишечника, так и всего организма. Микробная колонизация пищеварительного тракта приводит к формированию ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (GALT) [17-19]. Заселяющиеся в кишечник микроорганизмы вызывают экспрессию и активацию паттерн-распознающих рецепторов (PPR) в эпителии, что привлекает в субэпителиальный слой клетки врождённого иммунитета. Это является началом первичного физиологического воспаления. В процессе его развития происходит образование лимфоидной ткани, включая и Пейеровы бляшки. К концу первого года жизни ребёнка эта лимфоидная ткань становится в несколько раз больше остальных лимфоидных образований тела. Взаимодействие GALT и микрофлоры с самых первых дней жизни - необходимое условие для правильного комплексного развития мукозального и системного иммунитета. [20]. В отсутствии бактерий на поверхности эпителия В и Т-клетки не заселяют собственную пластинку слизистой оболочки, и не происходит секреция IgA [21]. Именно взаимодействие лигандов с TLR-3 и TLR-4 дендритных клеток приводит к привлечению Т-клеток в кишечник [22, 23]. Формируется популяция регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), подавляющих адаптивный иммунитет к этим микроорганизмам [24-26].

Механизмы взаимодействия и «дружественных» отношений организма и комменсальной флоры остаются сложным вопросом.

Нормально функционирующая адаптивная иммунная система кишечника не отвечает на присутствие антигенов нормальной микрофлоры пролиферацией Т-клеток, вы-

работкой антител IgG, секрецией цитокинов Т-хелперами первого порядка [27, 28]. Реакцией на комменсальные бактерии является накопление регуляторных CD4+CD25+Т-лимфоцитов, продуцирующих противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и поддерживающих толерантность к собственной микрофлоре, и секреция IgA [29-32]. Опосредуется это через образраспознающие рецепторы дендритных клеток [33-35]. При воспалительных же заболеваниях кишечника отмечается извращённый Т-клеточный ответ на нормальную микрофлору и появление к ней антител, концентрация которых коррелирует со степенью тяжести воспаления в кишечнике [27, 29, 36]. Активация иммунного ответа по Th1-механизму, гиперпродукция ИЛ-12 и дефицит ИЛ-10 лежат в основе развития воспалительных заболеваний кишечника и опосредуются через aberrantную стимуляцию PPR [37-39].

Тесные взаимоотношения мукозальной резидентной микрофлоры с кишечным эпителием и ассоциированной с кишечником лимфоидной тканью (gut-associated lymphoid tissue - GALT) вовлечены в формирование феномена оральной толерантности [40, 20].

При различных дефектах образраспознающих рецепторов NOD и TLR наблюдаются недостаток синтеза противовоспалительных цитокинов и избыток продукции провоспалительных [41-44], предрасположенность к развитию различных бактериальных и вирусных кишечных инфекций и нарушение способности развивать толерантность к нормальной микрофлоре [45].

Широко обсуждается роль кишечной микрофлоры в развитии аллергических заболеваний у детей.

В последние десятилетия отмечен значительный рост аллергических заболеваний, причём отчётливо прослеживается эта тенденция в индустриальных развитых странах. Это наблюдение позволило исследователям предложить «гигиеническую теорию» для объяснения формирования аллергии и астмы.

Гигиеническая теория, первоначально базирующаяся на том наблюдении, что дети, имеющие старших братьев и/или сестер, реже страдали аллергическими заболеваниями, объяснялась более частым контактом ребёнка с вирусными инфекциями. Однако дальнейшее развитие этой теории заключается в том, что в связи с улучшающимися условиями существования и более высокими требованиями к гигиене, иммунная система имеет недостаток контакта с микроорганизмами, что приводит в дальнейшем к aberrantному иммунному ответу в отношении «безвредных» антигенов [46].

Объяснение этой концепции заключается в том, что значительные изменения микрофлоры ЖКТ, вызванные применением антибиотиков, особенностями питания и образа жизни в западных странах, разрушают механизмы мукозальной иммунологической толерантности. Эпидемиологические и клинические исследования, подтверждающие это, выявили: 1) наличие положительной корреляции между ростом заболеваемости астмой и аллергией и возрастающим применением антибиотиков в развитых странах, 2) корреляции между изменённой фекальной микробиотой и наличием атопии, 3) возможность успешной профилактики или уменьшения аллергических проявлений при применении пробиотиков и модификации питания. Экспериментальные данные на мышах также подтвердили эту теорию и продемонстрировали, что: 1) животные-гнотобионты характеризуются многочисленными дефектами в формировании иммун-



ного ответа, 2) антибиотики активируют Th2 иммунный ответ, 3) пробиотики могут уменьшить аллергическое воспаление в дыхательных путях. Все эти данные подтверждают гипотезу, что изменения индигенной микрофлоры являются предрасполагающим фактором для развития аллергических заболеваний [47].

Ряд исследований подтвердил, что предрасположенность к некоторым аллергическим заболеваниям может развиваться внутриутробно. Факторы внешней среды, действующие на беременную женщину, особенно микроорганизмы, играют важную роль в постнатальном функционировании иммунной системы и последующем развитии аллергических заболеваний [48, 14, 49]. Schaub et al. показали, что дети матерей, находящихся во время беременности в условиях фермерских хозяйств или часто контактирующих с домашними сельскохозяйственными животными, реже страдали аллергией и астмой [50].

Такая пренатальная экспозиция микроорганизмами животных, которую авторы сравнивают с естественной (натуральной) иммунотерапией, приводила к повышению содержания в пуповинной крови численности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), что было ассоциировано со снижением Th2 цитокиновой секреции, повышение которой характерно для аллергических реакций. В работе Ege и коллег было получено дальнейшее подтверждение этой гипотезы, продемонстрировавшее, что дети, чьи матери в течение пренатального периода тесно контактировали с конюшнями (то есть со значительным микробным окружением), демонстрировали более высокие уровни экспрессии компонентов врожденного иммунитета, толл-подобных рецепторов и реже развивали atopическую сенсibilизацию. Причем эффект этот носил дозозависимый характер [48].

Тот факт, что эти эффекты реализуются благодаря микроорганизмам, подтверждается тем, что выделенные из коровников *Acinetobacter lwoffii* и *Lactococcus lactis* продемонстрировали редуцирование аллергических реакций на мышиных моделях, стимулируя продукцию ИЛ-12 дендритными клетками, что направляет Т-клеточный ответ по Th1-пути и, соответственно, не даёт развиваться аллергическому воспалению [51].

Такое протективное пренатальное действие в отношении развития аллергических заболеваний могут оказывать и домашние животные. Также предполагается, что реализуется этот эффект посредством микроорганизмов [52, 49]. Контакт с домашним питомцем ассоциирован с низким уровнем в пуповинной крови IgE [52], что особенно актуально, учитывая критическую роль IgE в функционировании иммунной системы плода и тот факт, что повышенные уровни IgE в пуповинной крови связывают с последующим развитием аллергических заболеваний [1]. Wegienka и соавторы продемонстрировали, что контакт беременной женщины при отсутствии у неё аллергических заболеваний с домашними животными ассоциировался с повышением содержания Treg [49], которые играют центральную роль в поддержании иммунного гомеостаза [50].

Концепция о том, что воздействие микроорганизмов ещё во внутриутробном периоде является ключевым определяющим фактором развития иммунного ответа, также подтверждается исследованием, демонстрирующим, что женщины, во время беременности принимавшие антибиотики, значительно влияющие на состав микробиоты, имели дозозависимый повышенный риск по развитию у их детей астмы [53].

Остаётся неясным механизм этого эффекта, оказываемого микроорганизмами: является ли он прямым воздействием на плод микробных продуктов или опосредованным через иммунную систему матери.

Множественные исследования астмы и аллергии, которые рассматриваются как результат нарушенного формирования сбалансированного иммунного ответа, выявили наличие связи между тем, как происходит ранняя микробная колонизация желудочно-кишечного тракта, и последующим развитием иммунных нарушений [54, 49].

Микробиологические исследования почти 1000 образцов кала новорождённых показали, что высокое преобладание *Escherichia coli* было ассоциировано с дальнейшим развитием экземы, повышение содержания *Clostridium difficile* сочеталось с высоким риском по развитию экземы, рецидивирующего бронхообструктивного синдрома, аллергической сенсibilизации и atopического дерматита [54].

Независимое эпидемиологическое исследование выявило связь между применением антибиотиков на первом году жизни ребёнка с повышенным риском развития atopии, при этом риск увеличивался в подгруппах детей, которые находились на естественном вскармливании 4 и более месяцев или имели в семье менее 2-х домашних животных. Авторы делают вывод о влиянии антибиотиков на состав кишечной микробиоты, что, в свою очередь, нарушает формирование иммунной системы [55].

Мета-анализ исследований, посвященных влиянию способа родоразрешения на развитие аллергических заболеваний, выявил увеличение на 20% появления астмы и аллергии у ребёнка, рождённого путём кесарева сечения в сравнении с естественными родами [56]. Естественные роды сопровождаются контактом с материнской влагалищной микробиотой, состоящей из комменсальных микроорганизмов нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Такие дети обычно имеют более высокое содержание *Bifidobacterium spp.* и *Bacteroides spp.*, с наличием которых связывают положительные эффекты для здоровья человека, включая подавление воспалительных реакций [57]. Наоборот дети, рождённые путём кесарева сечения, характеризовались более медленным и девиантным становлением микробной флоры ЖКТ, в которой доминировали *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* [58] и *C. difficile* [14], что ассоциировалось с повышенным риском развития atopии [50]. Penders и коллеги показали, что доношенные дети, рождённые естественным путём дома, находящиеся исключительно на грудном вскармливании, имели наиболее благоприятный состав микрофлоры, характеризующийся высоким содержанием *Bifidobacteria* и снижением концентраций *E. coli* и *C. difficile* [14].

Питание также играет ключевую роль в модификации развития микробиоты ЖКТ в течение всего первого года жизни ребёнка. Материнское молоко, кроме обеспечения собственно питания, является источником биологически активных компонентов, в частности, секреторного иммуноглобулина А, который обеспечивает пассивную иммунную защиту. К тому же доказано, что IgA участвует в секвестрировании комменсалов в кишечнике новорождённого и обеспечивает формирование биоплёнки [1], т.е. участвует в облегчении колонизации для защитной кишечной флоры (иммунное допущение) и предотвращении колонизации патогенными видами (иммунное исключение) [59]. В исследованиях на мышиных моделях были выявлены реципрокные связи между концентраци-





ей материнских IgA и бактериальной колонизацией, подтверждающие способность грудного молока уменьшать возможность развития нарушенной микробиоты кишечника [60] и обеспечивать формирование защитных биоплёнок вдоль всего ЖКТ.

Содержащиеся в грудном молоке неперевариваемые олигосахариды стимулируют рост бифидобактерий и могут действовать как “ловушки”-лиганды для патогенных бактерий, предотвращая их адгезию к слизистым оболочкам [61]. Таким образом, компоненты грудного молока прямым и опосредованным путями усиливают мукозальный барьер и модифицируют развитие иммунитета [61].

Дети, находящиеся исключительно на искусственном вскармливании, имели нарушенную микрофлору кишечника с высоким содержанием *E. coli* и *C. difficile*, для которых показана связь с развитием экземы у детей первого года жизни [54]. Несмотря на то, что не было выявлено значимых различий между общим содержанием бифидобактерий в кале у детей на естественном и искусственном вскармливании [14], отмечены отличия в видах присутствующих бифидобактерий и экспрессии их генов [62]. Klaassens и коллеги обнаружили, что 44% профиля экспрессии генов бифидобактерий объясняется различием во вскармливании детей. Например, для гликобиом-ассоциированных ферментов была продемонстрирована более высокая экспрессия у детей на естественном вскармливании, которые получали более разнообразные и комплексные олигосахариды грудного молока, что обеспечивало детей более высокими возможностями для метаболизма этих сахаров [62].

Кроме того, было показано наличие взаимосвязи между мукозальным и системным иммунным ответом и количеством видов микроорганизмов, вовлечённых в защиту или в развитие аллергических заболеваний [63]. Sjögren и соавторы продемонстрировали, что разнообразие видов бифидобактерий ассоциировалось с ускоренным созреванием системы мукозального секреторного IgA, а высокое содержание *Bacteroides fragilis* на ранних этапах колонизации ЖКТ уменьшало активность иммун-

ного ответа на липополисахарид [63]. Несмотря на то, что механизм, благодаря которому эти микроорганизмы обеспечивают защиту, не совсем ясен, очевидно, что потеря, уменьшение или нарушения экспрессии генов в ЖКТ во время критических ранних периодов становления иммунитета приводят в дальнейшем к развитию целого ряда заболеваний [54].

Поскольку нормальное сосуществование человека и его микробиоты – это симбиоз, то при характеристике нарушений состава микрофлоры нельзя забывать и о вероятном нарушении не только количественных характеристик индигенной микрофлоры, но и о нарушении взаимодействия между макроорганизмом и микробиотой. В частности, было показано для хронических воспалительных заболеваний верхних отделов органов пищеварения у детей нарушение симбиоза макроорганизма с микробиотой ЖКТ, которое сопровождалось снижением антагонистической и толерогенной функций и провоспалительной направленностью функционирования микрофлоры толстой кишки [64]. Вероятно, это некий универсальный патологический процесс, вполне укладывающийся в гигиеническую теорию, одним из механизмов которой является нарушение иммунологической толерантности к индигенной микрофлоре, т.е. формирование диссимбиоза.

Таким образом, предрасположенность к ряду хронических заболеваний во взрослом возрасте закладывается в период первичной колонизации ЖКТ, от которой во многом зависит функционирование иммунной системы и в первые годы жизни, и в старшем возрасте.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, проект: «Поиск путей снижения повреждения ДНК при аллергических заболеваниях детей до 3-х лет».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fujimura K.E., Slusher N.A., Cabana M.D., Lynch S.V. Role of the gut microbiota in defining human health // Expert Rev. Antiinfect. Ther. - 2010. - №8 (4). - P. 435-454.
2. Resta S.C. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling // The Journal of Physiology. - 2009. - № 587. - P. 4169-4174.
3. Stappenbeck T.S., Hooper L.V., Gordon J.I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2002. - № 99. - P. 15451-15455.
4. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Коррекция дисбиотических изменений кишечника у детей на современном этапе // Русский медицинский журнал. - 2006. - № 16. - С. 3-6.
5. Хавкин А.И., Бабаян М.Л. Применение пробиотиков в коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей // Русский медицинский журнал. - 2008. - № 16(4). - С. 178-181.
6. Rhee K., Jasper P.J., Sethupathi P. et al. Positive selection of the peripheral B cell repertoire in gut-associated lymphoid tissues // JEM. - 2005. - № 201 (1). - P. 55-62.
7. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 304 с.
8. Ivanov I.I., Littman D.R. Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria // Curr Opin Microbiol. - 2011. - №14 (1). - P. 106-114.
9. Lanning D., Sethupathi P., Rhee K. et al. Intestinal Microflora and Diversification of the Rabbit Antibody Repertoire // The Journal of Immunology. - 2000. - №165. - P. 2012-2019.
10. Vinderola G., Matar C., Perdigon G. Role of Intestinal Epithelial Cells in Immune Effects Mediated by Gram-Positive Probiotic Bacteria: Involvement of Toll-Like Receptors // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2005. - №12. - P. 1075 - 1084.
11. Han Y.W., Shi W., Huang G.T. et al. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells // Infect. Immun. - 2000. - №68. - P. 3140-3146.
12. Rudney J.D., Chen R., Sedgewick G.J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Tannerella forsythensis* are components of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells // J. Dent. Res. - 2005. - №84. - P. 59-63.
13. Inagaki S., Onishi S., Kuramitsu H.K., Sharma A. *Porphyromonas gingivalis* Vesicles Enhance Attachment, and the Leucine-Rich Repeat BspA Protein Is Required for Invasion of Epithelial Cells by «*Tannerella forsythia*» // Infect. Immun. - 2006. - №74. - P. 5023 - 5028.
14. Penders J., Thijs C., Vink C., et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy // Pediatrics. - 2006. - №118 (2). - P. 511-521.



15. Favier C.F., Vaughan E.E., De Vos W.M., Akkermans A.D. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2002. - №68. - P. 219-226.
16. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // *J. Pediatrics.* - 2003. - №143. - P. 754-758.
17. Мазанкова Л.Н., Новокшенов А.А., Майкова И.Д. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // *Детские инфекции: Научно-практический журнал Ассоциации педиатров-инфекционистов.* - 2007. - Т. 6, №1. - С. 9-12.
18. Лобанова Е.А., Булатова Е.М., Богданова Н.М., Габруская Т.В. Кишечная микробиота: современные представления // *Педиатрия.* - 2009. - N 3. - С. 104-110.
19. Macdonald T.T., Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut // *Science.* - 2005. - №307. - P. 1920-1925.
20. Canny G.O., McCormick B.A. Bacteria in the Intestine, Helpful Residents or Enemies from Within? // *Infection and Immunity.* - 2008. - Vol.76, №. 8. - P. 3360-3373.
21. McClelland D.B. Peyer's-patch-associated synthesis of immunoglobulin in germ-free, specific-pathogen-free, and conventional mice // *Scand. J. Immunol.* - 1976. - №5. - P.909-915.
22. Johansson-Lindbom B., Svensson M., Wurbel M.A. et al. Selective generation of gut tropic T cells in gut-associated lymphoid tissue (GALT): requirement for GALT dendritic cells and adjuvant // *J. Exp. Med.* - 2003. - №198. - P. 963-969.
23. Papadakis K.A., Landers C., Prehn J. et al. CC chemokine receptor 9 expression defines a subset of peripheral blood lymphocytes with mucosal T cell phenotype and Th1 or T-regulatory 1 cytokine profile // *J. Immunol.* - 2003. - №171. - P. 159-165.
24. Tobagus I.T., Thomas W.R., Holt P.G. Adjuvant costimulation during secondary antigen challenge directs qualitative aspects of oral tolerance induction, particularly during the neonatal period // *J. Immunol.* - 2004. - №172 (4). - P. 2274-2285.
25. Macpherson A.J. IgA adaptation to the presence of commensal bacteria in the intestine // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* - 2006. - №308. - P. 117-136.
26. Campeotto F., Waligora-Dupriet A.J., Doucet-Populaire F. et al. Establishment of the intestinal microflora in neonates // *Gastroenterol. Clin. Biol.* - 2007. - №31 (5). - P. 533-542.
27. Duchmann R., Kaiser I., Hermann E. et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD) // *Clin. Exp. Immunol.* - 1995. - №102. - P. 448-455.
28. Jump R.L., Levine A.D. Mechanisms of natural tolerance in the intestine: implications for inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* - 2004. - №10. - P. 462-478.
29. Duchmann R., Neurath M.F., Meyer K. H. zum Buschenfelde. Responses to self and non-self intestinal microflora in health and inflammatory bowel disease // *Res. Immunol.* - 1997. - №148. - P. 589-594.
30. Mottet C., Uhlig H.H., Powrie F. Cutting edge: cure of colitis by CD4+CD25+ regulatory T cells // *J. Immunol.* - 2003. - №170. - P. 3939-3943.
31. Shirai Y., Hashimoto M., Kato R. et al. Lipopolysaccharide induces CD25-positive, IL-10-producing lymphocytes without secretion of proinflammatory cytokines in the human colon: low MD-2 mRNA expression in colonic macrophages // *J. Clin. Immunol.* - 2004. - №24. - P. 42-52.
32. Thornton A.M., Donovan E.E., Piccirillo C.A., Shevach E.M. Cutting edge: IL-2 is critically required for the in vitro activation of CD4+CD25+ T cell suppressor function // *J. Immunol.* - 2004. - №172. - P. 6519-6523.
33. Stagg A.J., Hart A.L., Knight S.C., Kamm M.A. The dendritic cell: its role in intestinal inflammation and relationship with gut bacteria // *Gut.* - 2003. - №52. - P. 1522-1529.
34. Uhlig H.H., Powrie F. Dendritic cells and the intestinal bacterial flora: a role for localized mucosal immune responses // *J. Clin. Invest.* - 2003. - №112. - P. 648-651.
35. Macpherson A.J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria // *Science.* - 2004. - №303. - P. 1662-1665.
36. Mow W.S., Vasilias E.A., Lin Y.-C. et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease // *Gastroenterology.* - 2004. - №126. - P. 414-424.
37. Strober W., Fuss I.J., Blumberg R.S. The immunology of mucosal models of inflammation // *Annual Review of Immunology.* - 2002. - №20. - P. 495-549.
38. Kobayashi M., Kweon M.N., Kuwata H. et al. Toll-like receptor-dependent production of IL-12p40 causes chronic enterocolitis in myeloid cell-specific Stat3-deficient mice // *J. Clin. Invest.* - 2003. - №111. - P. 1297-1308.
39. Torok H.P., Glas J., Tonenchi L. et al. Crohn's disease is associated with a TLR-9 polymorphism // *Gastroenterology.* - 2004. - №127. - P. 365-366.
40. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образ распознающих рецепторов (интегральная иммунология). - М.: Либроком, 2009. - 256 с.
41. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H. et al. S. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease // *Nature.* - 2001. - №411. - P. 599-603.
42. Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N., et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease // *Nature.* - 2001. - №411. - P. 603-606.
43. Berrebi D., Maudinas R., Hugot J.P. et al. Card15 gene overexpression in mononuclear and epithelial cells of the inflamed Crohn's disease colon // *Gut.* - 2003. - №52. - P. 840-846.
44. Lala S., Ogura Y., Osborne C. et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells // *Gastroenterology.* - 2003. - №125. - P. 47-57.
45. Abreu M. T., Fukata M., Arditi M. TLR Signaling in the Gut in Health and Disease // *The Journal of Immunology.* - 2005. - №174. - P. 4453-4460.
46. Yoo J., Tcheurekdjian H., Lynch S.V., Cabana M., Boushey H.A. Microbial manipulation of immune function for asthma prevention: inferences from clinical trials // *Proc. Am. Thorac. Soc.* - 2007. - №4(3). - P. 277-282.
47. Huffnagle G.B. The Microbiota and Allergies/Asthma // *PLoS Pathog.* - 2010. - №6 (5). - e1000549.
48. Ege M.J., Bieli C., Frei R., et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2006. - №117 (4). - P. 817-823.
49. Wegienka G., Havstad S., Zoratti E.M., et al. Regulatory T cells in prenatal blood samples: variability with pet exposure and sensitization // *J. Reprod. Immunol.* - 2009. - №81 (1). - P. 74-81.
50. Schaub B., Liu J., Höppler S., et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2009. - №123 (4). - P. 774-782.
51. Debarry J., Garn H., Hanuszkiewicz A., et al. *Acinetobacter lwoffii* and *Lactococcus lactis* strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2007. - №119 (6). - P. 1514-1521.
52. Aichbaum N., Zoratti E.M., Strickler R., et al. Prenatal exposure to household pets influences fetal immunoglobulin E production // *Clin Exp Allergy.* - 2008. №38 (11). P. 1787-1794.
53. McKeever T.M., Lewis S.A., Smith C., Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice database // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2002. - №166 (6). - P. 827-832.
54. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A., et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study // *Gut.* - 2007. - №56 (5). - P. 661-667.



55. Johnson C.C., Ownby D.R., Alford S.H., et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2005. - №115 (6). - P.1218–1224.
56. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A., et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma // *Clin Exp Allergy.* - 2008. - №38 (4). - P. 629–633.
57. Kelly D., Campbell J.I., King T.P., et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- $\gamma$  and RelA // *Nat. Immunol.* - 2004. - №5 (1). - P.104–112.
58. Wagner C.L., Taylor S.N., Johnson D. Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* - 2008. - №34 (2). - P. 191–204.
59. Bollinger R.R., Everett M.L., Palestrant D., et al. Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut // *Immunology.* - 2003. - №109 (4). - P. 580–587.
60. Inoue R., Otsuka M., Ushida K. Development of intestinal microbiota in mice and its possible interaction with the evolution of luminal IgA in the intestine // *Exp Anim.* - 2005. - №54 (5). - P. 437–445.
61. Rautava S., Walker W.A. Academy of Breastfeeding Medicine founder's lecture 2008: breastfeeding – an extrauterine link between mother and child // *Breastfeed Med.* - 2009. - №4 (1). - P. 3–10.
62. Klaassens E.S., Boesten R.J., Haarman M., et al. Mixed-species genomic microarray analysis of fecal samples reveals differential transcriptional responses of bifidobacteria in breast- and formula-fed infants // *Appl. Environ. Microbiol.* - 2009. - №75 (9). - P. 2668–2676.
63. Sjögren Y.M., Jenmalm M.C., Böttcher M.F., et al. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age // *Clin Exp Allergy.* - 2009. - №39(4). - P. 518–526.
64. Шестопалова М.А. Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта при *H.pylori*-ассоциированных хронических воспалительных заболеваниях верхних отделов органов пищеварения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2012. - 24 с.

ПОСТУПИЛА: 19.03.2013





Н.А. Белых

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРИЧИНЫ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

*Луганский государственный медицинский университет,  
Украина, г. Луганск, кв. 50 лет Оборона Луганска, 1. E-mail: nbelyh68@mail.ru*

Цель: изучить распространенность железодефицитных состояний у детей грудного возраста, определить факторы, способствующие их формированию.

Материалы и методы: проведено анкетирование 1052 матерей, определение уровня гемоглобина у матерей в 3 триместре беременности и 948 детей, сывороточного ферритина и железа, общей железосвязывающей способности сыворотки ( $n=60$ ), концентрации железа в грудном молоке ( $n=62$ ).

Результаты. Распространенность анемии на первом году жизни в 6 раз превышала данные официальной статистики (349,2/1000 против 52,9/1000). Обеспеченность железом детей в 1 полугодии жизни была выше при исключительно грудном вскармливании, однако частота анемии в возрасте 9 месяцев не зависела от вида вскармливания. Формированию анемии в грудном возрасте способствовали недоношенность, угроза прерывания беременности, маточно-плацентарная дисфункция ( $p<0,05$ ). Уровень железа в грудном молоке не зависел от рациона питания матери и применения ферропрофилактики во время беременности и лактации.

Заключение. Развитию железодефицитных состояний у грудных детей способствуют пренатальные факторы и недостаточное поступление железа с грудным молоком.

*Ключевые слова:* дефицит железа; дети; грудное вскармливание.

N.A. Belykh

## PREVALENCE AND CAUSES OF IRON DEFICIENCY IN INFANTS

*Luhansk State Medical University  
1, 50-let Oborony Luhanska street, Luhansk, Ukraine. E-mail: nbelyh@ukr.net*

Purpose: To evaluate the prevalence of iron deficiency in infants, to identify the factors causing them.

Materials and Methods: Completed questionnaires 1052 lactating mothers, to determined the level of hemoglobin in 948 infants, serum ferritin, serum iron, total iron binding capacity of serum ( $n=60$ ), the concentration of iron in breast milk ( $n=62$ ).

Results: The prevalence of anemia in infants in region was 6 times higher than the official statistics (349.2/1000 vs. 52.9/1000). Iron status was higher in exclusively breast-fed in first 6 mo, but the incidence of anemia in 9 mo old infants was independent of the type of feeding. Anemia in infants contributed of antenatal factors (prematurity, threat of abortion, utero-placental dysfunction), ( $p<0.05$ ). Infants older 6 mo has a decrease level of serum iron (5,6  $\mu\text{mol/L}$  vs. 15,0  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,04$ ). The level of iron in breast milk was independent on the mother's intake, iron supplementation during pregnancy and lactating.

Summary: The development of iron deficiency in infants contributes to antenatal factors and low level of iron in breast milk.

*Keywords:* iron deficiency, infants, breast-feeding.



## Введение

Дефицит железа (ДЖ) – одно из наиболее распространенных в мире алиментарно-зависимых состояний, которое, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), отмечается более чем у 1,5 млрд человек на планете, при этом более 700 млн имеют железодефицитную анемию (ЖДА) [1].

Распространенность железодефицитных состояний (ЖДС) зависит от географических и социально-экономических факторов, но наиболее «уязвимыми» являются дети во втором полугодии жизни, беременные, кормящие матери и подростки [1-3]. Причинами дефицита железа у детей являются алиментарные факторы (недостаточное поступление микроэлемента) и интенсивный рост (повышенная потребность в железе) [3,4]. Наиболее выраженной степенью дефицита железа является ЖДА, сопровождающаяся выраженными нарушениями со стороны различных систем организма, последствия которых могут сохраняться длительное время, несмотря на нивелирование железодефицита.

Распространенность сидеропенических состояний в мире в течение многих лет удерживается на высоком уровне, в т.ч. и среди детей грудного возраста. В Украине, по данным официальной статистики, среди детей первого года жизни отмечается тенденция к увеличению распространенности анемии с 35,9/1000 в 2000 г. до 42,1/1000 – в 2010 г. [5]. Но случаи латентного или прелатентного дефицита железа не регистрируются из-за отсутствия клинических проявлений и скрининговых программ по их раннему выявлению.

Железо (Fe) является эссенциальным микроэлементом, который входит в состав ряда белков, транспортирующих кислород, а также ферментов, участвующих в различных метаболических процессах. Железо, входящее в состав ферментов-оксидаз клеток головного мозга, осуществляет функционирование нейротрансмиссивных систем с участием дофамина, серотонина и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, участвует в реализации когнитивных и аффективных реакций, регуляции эмоционального тонуса, сна, двигательной активности [3].

Грудной возраст с физиологических позиций рассматривается как один из критических периодов жизни ребенка, характеризующийся бурным ростом и активным формированием адаптивного иммунного ответа. Именно в это время завершается развитие головного мозга (формирование гиппокампа, дендритогенез, синаптогенез и миелинизация). Поэтому даже незначительный дефицит нутриентов, перенесенный ребенком в грудном возрасте, может обусловить ряд негативных последствий в становлении психомоторных, предречевых и речевых навыков, абстрактного мышления, памяти и поведения в дальнейшей жизни [6].

В организме доношенного новорожденного содержится 250–300 мг железа, что в несколько раз превышает его содержание у взрослого человека в перерасчете на 1 кг массы тела. Это обусловлено депонированием микроэлемента в период внутриутробного развития [3,6]. Запасы железа, сформированные у ребенка до рождения, обычно расходуются к 4–6 месяцам жизни [3]. До этого момента у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, как правило, не раз-

вивается ЖДА. Это объясняется уникальными свойствами женского молока: при относительно невысоком содержании в нем железа (0,2–0,4 мг/л), его абсорбция достигает 50–60 %, что обусловлено наличием лактоферрина [3]. После 6 месяцев жизни потребность детей в железе увеличивается до 10–11 мг/сут. Именно такое количество микроэлемента необходимо для гемоглобинообразования, роста и пролиферации клеток (т.е. на восполнение физиологических потерь), однако его недостаточно для поддержания положительного баланса железа.

Огромную роль в обеспечении ребенка железом играет питание беременной и кормящей женщины, поэтому нормализация рациона кормящей матери занимает одно из ведущих мест в перечне мероприятий профилактики дефицитных состояний у ребенка грудного возраста. Кроме того, ряд исследователей уделяют значительное внимание профилактике гестозов, невынашивания беременности, своевременному лечению гестационной анемии [2,3]. Однако на сегодняшний день существуют исследования, доказывающие, что анемия беременной далеко не всегда имеет железодефицитный характер и, следовательно, нуждается в проведении ферротерапии [7].

У детей первых месяцев жизни естественной профилактикой ЖДС в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2001) является исключительно грудное вскармливание до 6 месячного возраста. Но ряд исследований, проведенных в странах с низким уровнем экономического развития, продемонстрировали высокую распространенность ДЖ среди детей, находящихся на грудном вскармливании [2,3].

Цель исследования: оценить распространенность железодефицитных состояний у детей грудного возраста, определить факторы, способствующие их формированию.

## Материалы и методы

В рамках 30-кластерного регионального эпидемиологического исследования распространенности антенатального дефицита микронутриентов у детей было проведено анкетирование 1052 беременных женщин (средний возраст –  $26,2 \pm 2,2$  лет), проведен анализ медицинской документации рожденных ими детей грудного возраста (средний возраст –  $11,2 \pm 1,2$  мес.). Концентрацию гемоглобина (Hb) крови определяли у всех матерей в третьем триместре беременности и у 948 детей в девятимесячном возрасте (девочек – 493, мальчиков – 455) в соответствии с действующим протоколом наблюдения детей раннего возраста [8]. Среди обследованных детей находились на исключительно грудном вскармливании 446 детей, вскармливались искусственно с первых месяцев жизни – 502; рождены матерями с гестационной анемией в анамнезе – 331 ребенок, без анемии – 617. Нормальным показателем считали уровень  $Hb > 110$  г/л [8,9]. У 60 детей (девочек – 31, мальчиков – 29) определяли уровень сывороточного ферритина (СФ) хемилюминесцентным методом с использованием тест-системы «FER Immulite 2000», сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), коэффициента



насыщения трансферрина (КНТ) в условиях Луганской диагностической лаборатории. Концентрацию железа в грудном молоке ( $n=62$ ) определяли фотометрическим методом с использованием набора реактивов фирмы «Плива» (Чехия) в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Обработку результатов проводили при помощи прикладного пакета программы Statistica 7.0 и Microsoft Excel 2007. Для принятия решения о виде распределения полученных данных использовали критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении признаков описывали результаты в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $m \pm SD$ ), 95% доверительного интервала (95% ДИ), разность признаков оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, данные описывали в виде медианы ( $Me$ ), 25 и 75 перцентилей (25%;75%), признаки независимых выборок сравнивали с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни ( $p$ ). Для определения связи между двумя номинальными переменными использовался хи-квадрат. Статистическую значимость определяли при  $p < 0,05$  [10]. Для оценки роли антенатальных факторов в формировании анемии у детей рассчитывали относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ).

### Результаты и обсуждение.

В Луганской области по данным официальной статистики в 2011 году было зарегистрировано 1090 случаев анемии среди детей грудного возраста, распространенность этого патологического состояния составила 52,9/1000. По данным проведенного исследования анемия регистрировалась у 34,9 % (331/948) детей первого года жизни, показатель распространенности превышал статистические данные в 6 раз (349,2/1000) ( $\chi^2=267,8$ ,  $p \chi^2=0,0005$ ). Преимущественно у детей регистрировалась анемия легкой степени, но в 6 случаях была диагностирована анемия средней степени тяжести (1,8 %). Уровень  $Hb$  крови у детей грудного возраста составил  $114,1 \pm 0,6$  г/л [95 % ДИ: 112,8; 115,5] с диапазоном колебаний от 78 до 173 г/л.

Концентрация сывороточного ферритина у обследованных детей колебалась в пределах от 2,4 до 163,0 мкг/л ( $Me - 18,6$  мкг/л, 25 % = 5,5 мкг/л, 75 % = 33,6 мкг/л). Снижение показателя ниже 20 мкг/л было выявлено у каждого второго ребенка (51,7 %), что свидетельствовало о ЖДС, в т.ч. у 35,0 % обследованных детей концентрация СФ была ниже 12 мкг/л, т.е. имела место железодефицитная анемия.

Среди обследованных детей родились недоношенными 4,9 % (46/948). У большинства из них на первом году регистрировалась анемия, однако среди детей с анемией 8,2 % были рождены преждевременно, в то время как без анемии – 3,2%. Отношение шансов (ОШ) – 2,8 [95% ДИ: 1,5; 5,3], относительный риск (ОР) – 2,7 [95% ДИ: 1,4; 4,9], ( $p \chi^2 < 0,01$ ).

Обеспеченность детей железом не зависела от паритета родов и пола ребенка (табл. 1). Однако имелись статистически значимые различия показателей в зави-

симости от вида вскармливания. В первом полугодии медиана СЖ детей, получавших исключительно грудное молоко, составила 9,3 мкмоль/л против 6,6 мкмоль/л у детей, которые вскармливались адаптированными молочными смесями с первых недель жизни ( $p$ -0,02). КНТ также был статистически значимо выше ( $p$ -0,01). Общая железосвязывающая способность сыворотки была соответственно выше у детей, получавших адаптированные молочные смеси ( $p$ -0,03). Уровень сывороточного ферритина и гемоглобина не зависел от вида вскармливания ( $p$ -0,14 и  $p$ -0,56 соответственно).

По данным медицинской документации обследованных детей, 49,1 % матерей (517/1052) имели гестационную анемию в третьем триместре, из них 8,0 % - средней степени тяжести. Железодефицитный характер анемии был выявлен у 64,1 % беременных. Наличие анемии у матери во время гестации не отразилось на показателях железообеспеченности обследованных детей (табл. 1). Однако частота формирования ЖДА у детей, рожденных матерями с гестационной анемией в анамнезе, в 9-месячном возрасте была вдвое выше показателя у детей, матери которых не имели этого патологического состояния: 23,9 % против 10,8 %, ( $p \chi^2=0,0005$ ); ОШ – 2,6 [95 % ДИ: 1,8; 3,7], ОР – 2,2 [95 % ДИ: 1,6; 3,0]. Это вероятно было связано с ухудшением состояния маточно-плацентарного кровотока и функции плаценты, которые сопутствовали анемии и препятствовали адекватному формированию внутриутробного депо железа. У обследованных матерей с анемией беременность чаще протекала на фоне маточно-плацентарной дисфункции – 16,3 %, против 10,5 % у матерей без гестационной анемии (ОШ – 1,7 [95% ДИ: 1,7; 2,5], ОР – 1,5 [95% ДИ: 1,1; 2,2],  $p \chi^2=0,03$ ).

Кроме того, на формирование анемии у детей статистически значимо влияла угроза прерывания беременности в разных сроках. Среди детей с анемией в 68,8 % регистрировалась угроза прерывания беременности против 43,7 % у детей без анемии (ОШ – 2,8 [95% ДИ: 1,7; 4,6], ОР – 1,6 [95% ДИ: 1,2; 2,0],  $p \chi^2=0,0005$ ).

Употребление матерями во время беременности с профилактической целью витаминно-минеральных комплексов, содержащих железо (30-60 мг железа в 1 табл.) не предотвратило развитие анемии у детей в грудном возрасте: на фоне дотации железа во время гестации анемия регистрировалась у 16,9 % детей, против 17,4 % среди детей, матери которых не получали ферропрофилактики ( $p \chi^2 > 0,05$ ).

При обследовании детей выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение концентрации сывороточного железа с возрастом: медиана СЖ в первом полугодии составляла 15,0 мкмоль/л (25%=16,2; 75%=11,5) против 5,6 мкмоль/л (25%=3,8; 75%=9,3) во втором полугодии жизни ( $p$ -0,04), а также КНТ – 32,8 % против 8,7 % ( $p$ -0,01) (рис. 1, 2).

Медиана ОЖСС не имела статистически значимых отличий (44,5 мкмоль/л против 63,6 мкмоль/л соответственно,  $p$ -0,16). Уровень сывороточного ферритина также достоверно не отличался ( $p$ -0,08), однако частота низкой концентрации СФ ( $< 12$  мкг/л) статистически значимо была выше во втором полугодии (50,0 % против 20,0 %).





Таблица 1.

Показатели обеспеченности железом обследованных детей грудного возраста

| Показатель                                                                   | Hb, г/л<br>n=948 |              | СЖ, мкмоль/л<br>n=60 |           | ОЖСС, мкмоль/л<br>n=60 |            | КНТ, %<br>n=60 |            | СФ, мкг/л<br>n=60 |            |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------|----------------------|-----------|------------------------|------------|----------------|------------|-------------------|------------|
|                                                                              | Me               | 25%; 75%     | Me                   | 25%; 75%  | Me                     | 25%; 75%   | Me             | 25%; 75%   | Me                | 25%; 75%   |
| Девочки                                                                      | 114,3            | 108,0; 120,0 | 11,5                 | 9,0; 16,1 | 61,0                   | 50,1; 67,7 | 44,1           | 41,4; 43,8 | 19,1              | 16,5; 59,4 |
| Мальчики                                                                     | 114,2            | 108,0; 120,0 | 9,1                  | 3,9; 15,2 | 63,3                   | 48,0; 71,9 | 11,3           | 6,7; 28,2  | 14,7              | 5,3; 32,4  |
| р <sub>1-2</sub>                                                             | 0,96             |              | 0,66                 |           | 0,78                   |            | 0,61           |            | 0,73              |            |
| Дети, находившиеся на исключительно грудном вскармливании до 6 мес. возраста | 113,5            | 108,0; 120,0 | 9,3                  | 4,7; 17,0 | 56,0                   | 41,0; 64,0 | 19,0           | 8,4; 44,9  | 21,6              | 12,8; 47,1 |
| Дети, вскармливающиеся адаптированными смесями с первых месяцев жизни        | 114,8            | 108,0; 118,0 | 6,6                  | 3,7; 11,5 | 71,9                   | 67,8; 72,5 | 9,0            | 6,7; 14,6  | 11,1              | 3,8; 20,6  |
| р <sub>3-4</sub>                                                             | 0,56             |              | 0,02                 |           | 0,03                   |            | 0,01           |            | 0,14              |            |
| Дети от матерей с гестационной анемией в анамнезе                            | 113,0            | 108; 120     | 8,3                  | 4,3; 16,0 | 60,1                   | 51,3; 68,2 | 45,1           | 41,6; 48,7 | 18,4              | 16,8; 59,9 |
| Дети от матерей без гестационной анемии в анамнезе                           | 116,0            | 110; 121     | 9,6                  | 3,7; 17,5 | 63,8                   | 42,0; 91,9 | 41,3           | 33,7; 88,2 | 19,7              | 15,3; 39,7 |
| р <sub>5-6</sub>                                                             | 0,58             |              | 0,63                 |           | 0,78                   |            | 0,61           |            | 0,73              |            |
| Всего                                                                        | 114,0            | 108,0; 120,0 | 9,2                  | 4,3; 15,7 | 62,2                   | 49,0; 69,8 | 16,3           | 7,6; 28,0  | 19,1              | 5,7; 32,4  |

Примечание: Hb – концентрация гемоглобина крови,

СЖ – сывороточное железо,

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки;

СФ – сывороточный ферритин;

р<sub>1-2</sub> – статистическая разница между показателем девочек и мальчиков;

р<sub>3-4</sub> – статистическая разница между показателем детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании и детей, получающих адаптированные смеси;

р<sub>5-6</sub> – статистическая разница между показателем детей от матерей с гестационной анемией в анамнезе и без анемии

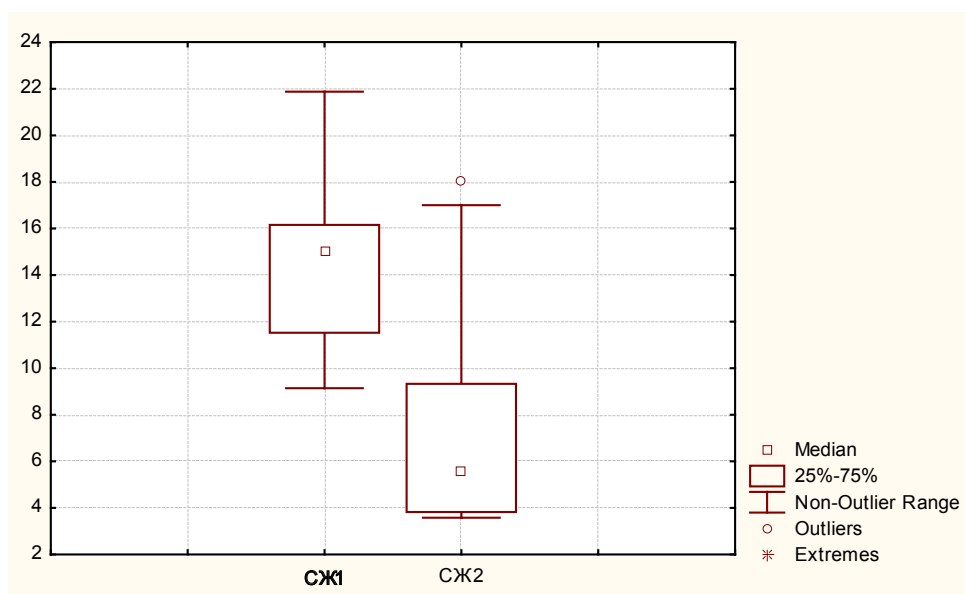


Рис. 1. Концентрация сывороточного железа у детей грудного возраста (мкмоль/л)

Примечание: СЖ1 – уровень сывороточного железа детей первого полугодия жизни

СЖ2 – уровень сывороточного железа детей второго полугодия жизни

Median – медиана

25%-75% - 25 перцентиль, 75 перцентиль

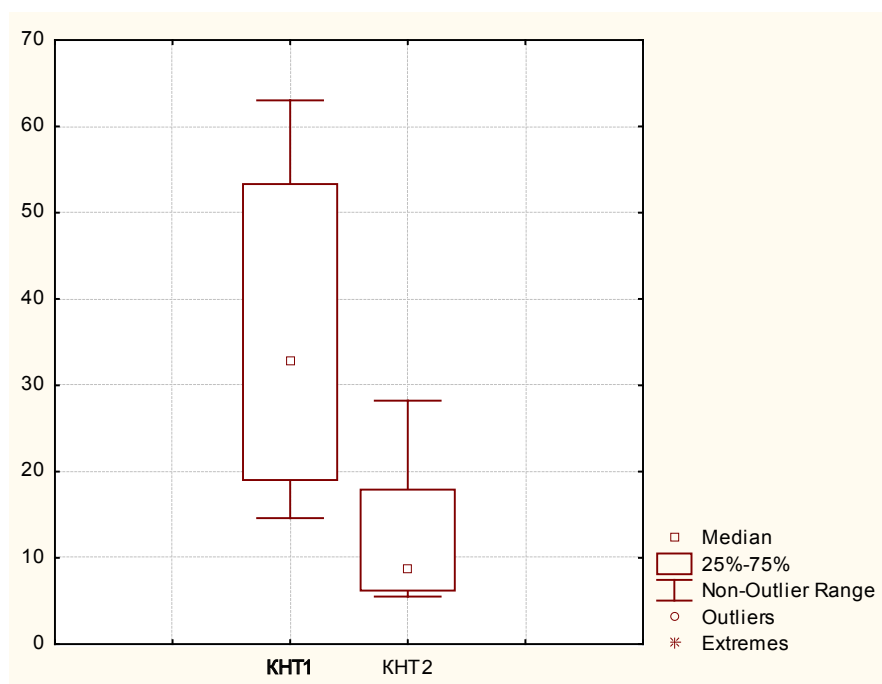


Рис. 2. Коэффициент насыщения трансферрина в крови детей грудного возраста (%)

Примечание: КНТ1 – коэффициент насыщения трансферрина детей в первом полугодии жизни,

КНТ – коэффициент насыщения трансферрина детей во втором полугодии жизни

Median – медиана

25%-75% - 25 перцентиль, 75 перцентиль

Содержание железа в грудном молоке имело широкий диапазон колебаний:  $\min=0,2$  мкмоль/л,  $\max=18,8$  мкмоль/л, медиана не достигала нижней границы нормы –  $3,1$  мкмоль/л (25 %= $1,6$ , 75 %= $5,5$ ). Уровень железа соответствовал нормальному интервалу ( $5,4$ - $16,1$  мкмоль/л) только в 30,6 % (19/62), в 69,3 % (43/62) образцов концентрация микроэлемента в грудном молоке не достигала нижней границы, в т.ч. в 22,5 % (14/62) исследованных проб уровень железа был критически низким (<25 перцентиль).

Уровень железа в грудном молоке у женщин, родивших преждевременно, был ниже, чем у матерей с доношенной беременностью:  $Me=2,3$  мкмоль/л (25%= $0,5$ , 75%= $4,3$ ) против  $3,5$  мкмоль/л (25%= $1,9$ , 75%= $5,5$ ) соответственно, но эта разница не была статистически значимой ( $p_u=0,53$ ).

Прием матерями во время лактации витаминно-минеральных комплексов (ВМК) не повлиял на уровень микроэлемента в грудном молоке: на фоне ферропрофилактики медиана концентрации железа в грудном молоке составила  $1,9$  мкмоль/л (25%= $1,0$ ; 75%= $4,1$ ) против  $3,4$  мкмоль/л (25%= $1,6$ ; 75%= $6,8$ ) у матерей, не принимавших ВМК ( $p_u=0,11$ ). Можно предположить, что дополнительный прием железа использовался материнским организмом на восполнение собственных потерь во время беременности и родов.

Характер питания матери во время беременности и лактации также не имел значимого влияния на содержание железа в грудном молоке. У женщин, которые ежедневно употребляли блюда из натурального мяса, свежие фрукты и овощи (по данным анкетирования), уровень железа в грудном молоке статистически значимо не отличался от показателя матерей, употреблявших мясopодукты через

день или еще реже:  $Me=2,3$  мкмоль/л (25%= $1,1$ , 75%= $7,1$ ) против  $3,4$  мкмоль/л (25%= $1,9$ , 75%= $5,2$ ),  $p_u=0,72$ .

Таким образом, ведущее значение в формировании ЖДС у детей первого года жизни имеют пренатальные факторы, препятствующие адекватному антенатальному депонированию железа, раннее истощение имеющихся внутриутробных запасов, а также несоответствие между высокой потребностью в микронутриенте и недостаточным его поступлением с грудным молоком. С целью профилактики формирования железодефицитных состояний у детей грудного возраста наряду с мероприятиями по антенатальной охране плода, следует индивидуально подходить к срокам введения возрастного прикорма, а при наличии пренатальных факторов риска решать вопрос о проведении медикаментозной ферропрофилактики.

#### Выводы:

1. Распространенность анемии на первом году жизни в 6 раз превышает данные официальной статистики (349,2/1000 против 52,9/1000).

2. Формированию железодефицитных состояний у детей грудного возраста способствуют недоношенность, угроза прерывания беременности и маточно-плацентарная дисфункция, которые негативно влияют на антенатальное депонирование железа и обуславливают раннее истощение этих запасов.

3. Низкое содержание железа в грудном молоке у большинства обследованных кормящих матерей не покрывает высокую потребность в микроэlemente у детей первого года жизни, что необходимо учитывать при планировании мероприятий по профилактике развития железодефицитных состояний у детей первого года жизни.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva. WHO. – 2001. – WHO/NHD/01.3.
2. Soh P. Iron deficiency and risk factors for lower iron stores in 6-24-month-old New Zealanders [Text] / P. Soh, E.L. Ferguson, J.E. McKenzie at all. // Eur J Clin Nutr. – 2004. – 58. P. 71–79.
3. Baker R.D. Clinical Report - Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age) [Text] / Baker R.D., Greer F.R. // Pediatrics. – 2010. Vol. 126(5). P. 1040-1050.
4. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение / под ред. А.Г. Румянцева. 2-е изд. доп. и перераб. М.: МАКС Пресс; 2004: 216 с.
5. Стан здоров'я дітей 0-17 років в Україні та надання їм медичної допомоги за 2010 рік. Статистично-аналітичний довідник МОЗ. – К.: Поліум, 2011. – 214 с.
6. Казюкова Т.В. Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста [Текст] / Т.В. Казюкова // Педиатрия. – 2011. – Т.90. - № 4. – С. 112-119.
7. Наказ № 782 від 29.12.2005 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» [Текст] / МОЗ України. – Київ, 2005. – 92 с.
8. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років [Текст] / Наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р. Київ. – 2008. – 92 с.
9. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, WHO. – 2011. ([http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_ru.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf)).
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. - 2012. - 312 с.

ПОСТУПИЛА: 20.03.2013



УДК616-056.52-055.1+612.6

О.Г. Вербицкая<sup>1</sup>, В.А. Попова<sup>1</sup>, А.А. Афонин<sup>1</sup>, А.А. Александрова<sup>2</sup>,  
П.В. Золотухин<sup>2</sup>, Т.П. Шкурят<sup>2</sup>

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕПТИНА И АНДРОГЕНОВ У МАЛЬЧИКОВ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

<sup>1</sup>Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии  
Россия, 344013, г.Ростов-на-Дону, ул.Мечникова, 43. E-mail: verba2707@yandex.ru

<sup>2</sup>Южный федеральный университет  
Россия, 344090, г.Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1

Цель: установить взаимосвязь уровня андрогенов с метаболическими показателями у мальчиков и подростков с ожирением.

Материалы и методы: Исследованы 175 мальчиков, из них в возрасте 11-12 лет - 75 человек, 13-15 лет - 100 человек. Оценивались степень ожирения по Князеву, стадия полового развития по Таннер, определяли в сыворотке крови гормоны: ЛГ, ФСГ, тестостерон, ДГТС, андростендион, АМГ и ингибин Б, а также инсулин, лептин и показатели жирового обмена.

Результаты: В группе 13-15 лет у 20% мальчиков с ожирением отмечалась 1-2 стадия полового развития по Таннер. У детей с ожирением в препубертате были выявлены: дислипидемия, гиперлептинемия и высокий уровень АМГ, достоверных отличий по уровню половых гормонов от детей с нормальным весом нет. У мальчиков 13-15 лет с 1-2 стадией полового развития по Таннер самые высокие показатели лептина (среди всех групп), АМГ (по сравнению с тем же возрастом) и очень низкие показатели половых гормонов.

Заключение: Выявленная на стадии препубертата гиперлептинемия является важным физиологическим регулятором сигнала к началу полового созревания. Повышенный уровень лептина у мальчиков с ожирением в пубертатном возрасте, а также сохраняющаяся повышенная концентрация АМГ, подавляя подъем уровня андрогенов, обуславливает у них развитие пролонгированного пубертата.

Ключевые слова: подростки, дети, ожирение, андрогены, лептин.

O.G. Verbitskaya<sup>1</sup>, V.A. Popova<sup>1</sup>, A.A. Afonin<sup>1</sup>, A.A. Aleksandrova<sup>2</sup>,  
P.V. Zolotukhin<sup>2</sup>, T.P. Shkurat<sup>2</sup>

## CLINICODIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINATION OF LEPTIN AND ANDROGENIC HORMONES IN BOYS AND TEENAGERS WITH OBESITY

<sup>1</sup>Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics  
43 Mechnikova st., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: verba2707@yandex.ru

<sup>2</sup>Southern Federal University  
194/1 Stachky av., Rostov-on-Don, 344090, Russia

Purpose: To address the relation between the levels of androgenic hormones and metabolic indices in obese male children and adolescents.

Materials and methods: 175 boys were examined, of which children at the age of 11-12 – 75 persons, teenagers at the age of 13-15 – 100 persons. Obesity degree according to Knyazev and sexual development stage according to Tanner were evaluated, the following hormones were identified in the blood serum: luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, anti-Müllerian hormone and inhibin B as well as insulin, leptin and lipometabolism rates.

Results: In the group of 13-15-year-old boys 20% of boys with obesity had the 1st-2nd stage of sexual development according to Tanner. In children with obesity in the prepubescent age the following was detected: dyslipidaemia, hyperleptinemia and high level of AMH; there are no reliable differences in the level of sex hormones if compared to children with normal weight. 13-15-year-old boys with the 1st-2nd stage of sexual development according to Tanner have the highest leptin rates (among all groups), AMH (in comparison to the same age) and very low rates of sex hormones.

Summary: Hyperleptinemia detected at the stage of prepubescent age is an important physiological regulator of a signal to the beginning of pubescence. The heightened level of leptin in boys with obesity in pubescence age as well as the maintained heightened concentration of AMH suppressing the increase of the androgenic hormone level causes the development of prolonged pubescence.

Keywords: adolescents, children, obesity, androgens, leptin.





## Введение

**С**ложная демографическая ситуация во многом обусловлена прогрессивным ухудшением репродуктивного здоровья населения [1].

Изучение репродуктивного здоровья мальчиков приобретает в последнее время все большую актуальность в связи с тем, что мужской фактор в бездетном браке составляет 40-60% и имеет тенденцию к росту [2]. Несмотря на то, что репродуктивная функция оказывается свойственной взрослому человеку, корни ее формирования, как и возникновения нарушений репродуктивного здоровья, располагаются в интервале от момента образования зиготы и до точки реализации воспроизводства потомства [3].

Пубертатный период является крайне важной – рубежной фазой развития человека, когда организм подвергается ряду изменений, способствующих наступлению его половой и физической зрелости. Пубертат – транзитный период между детством и половой зрелостью, контролируется комплексом нейроэндокринных факторов, обеспечивающих ряд физических и психических изменений, приводящих к физической, психической и репродуктивной зрелости организма. От того, насколько полноценно у подростка протекает и насколько благополучно завершается пубертат, во многом зависит окончательное становление репродуктивных функций, фертильность и детородный прогноз, финальный рост и метаболический статус у взрослого поколения [4].

Сроки наступления пубертата зависят от множества генетических факторов и внешних условий: расовой и этнической принадлежности, особенности экологии, географического местоположения и даже характера питания. Часто причиной функциональной задержки пубертата является ожирение, когда вместо гормонального бума возникает дефицит половых стероидов [5]. При этом доминирующее значение имеет внутриабдоминальная жировая ткань [6,7].

Жировая ткань – это не только участник обмена веществ, но и эндокринный орган, она интегрально включена в координацию различных биологических функций, включая энергетический метаболизм, нейроэндокринную и иммунную функцию. Важную роль в инициации полового созревания играет лептин. Лептин секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах в зависимости от потребностей организма и действует как гормон, контролирующий массу жировой ткани [8]. Физиологическая роль лептина заключается в поддержании обратной связи между ЦНС и жировой тканью – основным энергетическим депо в организме [9]. Нормолептинемия является обязательным условием сбалансированной деятельности всей репродуктивной системы в целом.

Поражения репродуктивной системы, сопровождающиеся нарушением гормонального гомеостаза, могут приводить к нарушениям темпов полового развития, начиная еще с околупубертатного периода. В то же время исследование только уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона (ТС) на ранних стадиях полового созревания не всегда отражают состояние репродуктивной функции у подростков. Особое место в функциониро-

вании репродуктивной системы занимают ингибин Б и антимюллеров гормон (АМГ), концентрации которых отражают количество и качество клеток Сертоли у мальчиков до начала полового созревания; их определение возможно в оценке мужской фертильности в любом возрасте, начиная с периода новорожденности. Уровень АМГ подтверждает приближающееся половое созревание надежнее, чем более вариабельные тестостерон, ЛГ и эстрадиол [10].

Цель исследования – установить взаимосвязь уровня андрогенов с метаболическими показателями у мальчиков и подростков с ожирением.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 175 мальчиков, из них в возрасте 11-12 лет 75 человек, 13-15 лет – 100 человек.

Обследование проводилось по единому алгоритму и включало сбор анамнеза с обязательным анкетированием родителей, оценку физического и полового развития. Критериями исключения из обследования служили наличие генетических заболеваний, синдромов и органические поражения ЦНС. Избыток массы тела и степень ожирения рассчитывали по индексу массы тела (ИМТ), а также согласно классификации Князева Ю.А. (1982). Оценку полового развития проводили на основании визуального осмотра и классификации стадий полового развития с помощью шкалы Таннер (Tanner, 1996).

Все пациенты составили две группы: в первую вошли 105 мальчиков и подростков с ожирением, во вторую – 70 мальчиков с нормальной массой тела (контрольная группа). Группа мальчиков и подростков с ожирением была разделена на 4 подгруппы в зависимости от возраста и стадии полового развития по Таннер:

1. Мальчики 11-12 лет 1 стадия Таннер (n=28).
2. Мальчики 11-12 лет 2 стадия Таннер (n=18).
3. Подростки 13-15 лет 1-2 стадии Таннер (n=20).
4. Подростки 13-15 лет 3-4 стадии Таннер (n=39).

Абдоминальное ожирение диагностировалось в том случае, если окружность талии была более 90 процентов значений процентильного распределения окружности талии. Степень метаболических нарушений у детей с ожирением определяли по показателям липидного обмена: концентрации в сыворотке крови В-липопротеидов (В-ЛП), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС) и его фракций, коэффициенту атерогенности липидов. Уровни ТГ, липидов высокой плотности (ЛПВП) оценивались по критериям Международной диабетической федерации (IDF, 2007). Для оценки углеводного обмена исследовался гликемический профиль. Состояние чувствительности периферических тканей к инсулину оценивали непрямым методом по отношению содержания глюкозы в венозной крови натощак к содержанию базального инсулина в крови и расчетом индекса НОМА.

Гормональные исследования включали определение в сыворотке крови: ЛГ, ФСГ, тестостерона, АМГ, ингибина Б, дегидротестостерона (ДГТС), пролактина, андростендиона, лептина. Исследования проводили методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Alisei» (Италия) и им-



мунохемилуминесцентной системе IMMULITE 2000 с использованием тест-систем производства «Алкор Био» (Россия), DRG (Германия, США), Siemens (Германия).

Взятие крови у обследуемых было проведено согласно нормам биоэтики с информированным согласием родителей. Анализ биохимических показателей проводили с помощью лицензионного пакета Statistica версии 6.0, в среде MedCalc 11.4.2. с использованием следующих критериев: t-критерия Стьюдента, критерия Краскала-Уолиса, апостериорных попарных сравнений по Коноверу (1999), корреляционного анализа по Спирмену. Данные приведены в формате: медиана (25 процентиль - 75 процентиль). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При изучении особенностей течения ante- и перинатального периода беременности матерей детей 11-12 лет с ожирением обращало на себя внимание среди наиболее частых осложнений гестоз и угроза невынашивания (43,4 % и 33,7%). У матерей подростков 13-15 лет с ожирением кроме гестоза (30,4%) был высокий процент оперативного вмешательства при родах (39,1%).

При сборе анамнеза и по данным анкетирования во время беседы с родителями у детей была выявлена отягощенная наследственность. Среди эндокринной патологии в анамнезе у родителей обеих возрастных групп преобладали следующие заболевания: ожирение у матери (40% и 62% случаев), ожирение у отца (26 и 38%), сахарный диабет 2 типа у матери (5% и 15%) и патология щитовидной железы у матери (18% и 5,8%).

Большинство детей и подростков с ожирением предъявляло жалобы на избыточную массу тела, быструю утомляемость, головные боли, которые появлялись во второй половине дня после учебной нагрузки в школе. Также были выявлены задержка развития гениталий, появления вторичных половых признаков, снижение темпов роста, что являлось причиной психологического дискомфорта и обращения к врачу. По данным анкетирования выявлено, что у всех обследованных мальчиков наряду с гиперкалорийным питанием отмечалась низкая физическая активность. Выраженность кожно-трофических изменений преобладала у пациентов 13-15 лет, розовые стрии были у 5% детей препубертатного возраста и у 7% мальчиков в пубертате. Гинекомастия встречалась у подростков в 3 % случаев. У 28% подростков 13-15 лет имела место артериальная гипертензия. При оценке степени ожирения выявлена 1 и 2 степень как у детей 11-12 лет, так и у подростков 13-15 лет.

У всех детей и подростков с ожирением статистически значимо увеличены показатели ИМТ, при этом у подростков 3 группы ранговая корреляция по Спирмену выявила положительную связь между ИМТ, индексом инсулинорезистентности НОМА ( $r=0,87$ ;  $p=0,0001$ ) и инсулином ( $r=0,91$ ;  $p=0,0001$ ), что характеризует взаимосвязь антропометрических показателей и выраженности метаболических нарушений. Наблюдаемый гипер-

инсулинизм отражает напряжение ферментов синтеза инсулина и свидетельствует о возможном формировании метаболического синдрома.

При биохимических исследованиях изменения липидного обмена (повышение общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и снижение ЛПВП) выявлено у 16% детей 1-й группы и у 19 % второй группы. При этом у детей с ожирением отмечалось снижение ЛПВП (1,1 ммоль/л) при нормальных уровнях ОХС (4,6 ммоль/л) и ТГ (1,15 ммоль/л). У подростков с ожирением уровень ЛПВП (1,05 ммоль/л) почти в 2,5 раза был ниже по сравнению с контрольной группой (2,51 ммоль/л). Показатели В-ЛП (64 Ед) и коэффициента атерогенности (3,7) были выше у подростков с ожирением, чем в группе детей с ожирением и в контроле ( $p < 0,005$ ). При исследовании липидного обмена выявилась тенденция к увеличению ЛПНП обеих возрастных групп с ожирением. Наиболее выраженные изменения характерны для триглицеридов (1,3 ммоль/л), их концентрация у подростков в группе с ожирением выше в 1,5 раза ( $p < 0,005$ ).

Популяционные работы, посвященные исследованию связи уровня тестостерона с концентрацией липидов у взрослых пациентов, обнаружили положительную корреляцию показателей ТС с ЛПВП, уровнем ТГ и ОХС. Предполагается, что андрогены и липиды связываются между собой не только напрямую, но и через такие факторы, как ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [11].

В то же время ожирение не всегда сопровождается метаболическими нарушениями равно как и люди с нормальным ИМТ могут иметь серьезные метаболические изменения, включая одно из определяющих - инсулиновую резистентность. С увеличением количества жира мужской организм начинает работать по женскому фенотипу, поскольку в нем повышается уровень эстрогенов и лептина, что напрямую подавляет выработку тестостерона.

Роль лептина и характер его регуляции в организме человека продолжает уточняться, но уже в настоящее время известно, что нарушение регуляции его секреции и лептинорезистентность рассматриваются как один из ведущих механизмов развития ожирения. Рецепторы к лептину обнаружены на клетках Лейдига, при этом избыточный уровень лептина ингибирует в них синтез тестостерона. Отсутствие секреции лептина ставит под угрозу реализацию репродуктивной функции. Определение динамики лептина и его количественные параметры у взрослых полностью подтвердили многочисленные данные, свидетельствующие о том, что возрастание уровня лептина коррелирует с выраженностью ожирения и прежде всего с объемом подкожного депо жира, где он преимущественно образуется [12, 13].

В полученных результатах исследования гиперлептинемия отмечена в группах с ожирением как в препубертате, так и в пубертате; уровень лептина у детей 1 и 2 подгруппы в 4 раза превышал этот показатель по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

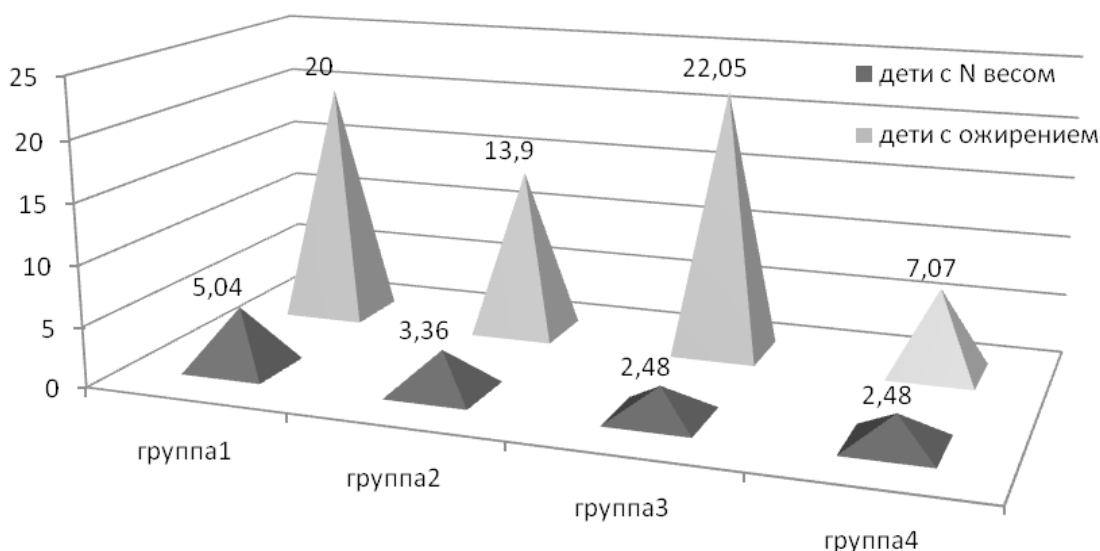


Рис. 1. Содержание лептина в крови детей обследуемых групп.

У подростков наиболее высокий уровень лептина отмечался в 3-й подгруппе и составил - 22,05 пг/мл, достоверно значимо отличался от показателя лептина подростков с ожирением Таннер 3-4 (4 подгруппа) и контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Уровень лептина значимо коррелировал с выраженностью ожирения и биохимическими показателями, особенно у подростков с ожирением и половым развитием Таннер 1-2 (3 подгруппа), а именно с ИМТ ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,05$ ), индексом инсулинорезистентности ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ) и инсулином ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,05$ ).

Эти данные еще раз подтверждают взаимосвязь между важнейшими участниками гуморального звена контроля метаболизма – лептина и инсулина.

Лептин может быть важным регулятором сигнала к началу полового созревания, поскольку непосредственно перед его началом наблюдается рост концентрации этого гормона, что может действовать как своего рода физиологический спусковой крючок.

Тестостерон является доминирующим мужским половым гормоном и отвечает за нормальное формирование и функционирование мужских половых органов, а также определяет развитие вторичных половых признаков. Несмотря на суточные колебания уровня тестостерона, его средние показатели в течение месяца остаются стабильными. В норме у подростков с началом развития пуберта-та отмечается рост этого гормона.

В наших исследованиях уровень тестостерона у детей 1 подгруппы соответствовал допубертатным значениям и статистически не отличался от показателей контрольной группы, но были различия между 1 и 2 стадиями полового развития по Таннер ( $p < 0,05$ ). В то же время у мальчиков с

ожирением и Таннер 2 (2 подгруппа) показатель тестостерона был ниже (3,97 нМоль/л) по сравнению с контролем (10,57 нМоль/л;  $p < 0,05$ ), что может быть расценено как фактор риска своевременного развития пубертата в дальнейшем у мальчиков с ожирением.

У подростков с ожирением Таннер 1-2 (3 подгруппа) тестостерон в два раза ниже, чем у подростков с ожирением Таннер 3-4 (4 подгруппа) и в 1,8 ниже по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

Можно предположить, что снижение уровня ТС в крови у детей 3-й подгруппы обусловлено усилением активности ароматазы, вследствие чего увеличивается трансформация ТС в эстрадиол и эстрон жировой ткани. Не исключена возможность и уменьшения активности 5-альфаредуктазы, конвертирующей тестостерон в его гормонально активный метаболит - дегидротестостерон, особенно в условиях повышения уровня свободных жирных кислот и наличия инсулинорезистентности.

Тестостерон вместе с ДГТС и андростендионом создает соответствующий тонус ЦНС, подкорковых образований, поддерживает функциональную активность половых желез [14]. Дегидротестостерон образуется из тестостерона под контролем фермента 5-альфа редуктаза. Установлено, что ДГТС в 10 раз сильнее соединяется с андрогенными рецепторами, чем тестостерон, поэтому он может являться более информативным маркером.

В нашем исследовании показатель ДГТС у пациентов 1 и 2 группы не отличался от контрольных данных, но имелись различия между 1 и 2 стадиями по Таннер у детей с ожирением ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).



Таблица 1.

### Содержание половых гормонов в сыворотке крови пациентов при нарушении полового развития и физиологическом развитии

| Гормоны                | Группы детей                        |                           |                             |                           |                                      |                           |                              |
|------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|------------------------------|
|                        | Препубертат 11-12 лет               |                           |                             |                           | Пубертат 13-15 лет                   |                           |                              |
|                        | мальчики с ожирением                |                           | мальчики с нормальным весом |                           | подростки с ожирением                |                           | подростки с нормальным весом |
|                        | Таннер 1 стадия<br>n=28             | Таннер 2 стадия<br>n=18   | Таннер 1 стадия<br>n=11     | Таннер 2 стадия<br>n=18   | Таннер 1-2 стадия<br>n=20            | Таннер 3-4 стадия<br>n=39 | Таннер 3-4 стадия<br>n=41    |
| Тестостерон, нМоль/л   | 0,38 <sup>□</sup><br>(0,05-0,86)    | 3,97*<br>(1,36-8,78)      | 0,30<br>(0,09-3,57)         | 10,57<br>(5,16-12,64)     | 3,34* <sup>□</sup><br>(2,2-5,3)      | 6,76<br>(5,24-7,6)        | 5,88<br>(2,2-5,3)            |
| ДГТС, пг/мл            | 161,1 <sup>□</sup><br>(110,6-197,4) | 398,1<br>(310,1-496,3)    | 166,5<br>(108,5-321,4)      | 588,8<br>(383,5-824,8)    | 336,2* <sup>□</sup><br>(241,2-530,7) | 1153,4<br>(724,0-1512,3)  | 1008,8<br>(854,4-1512,9)     |
| Андростендион, нМоль/л | 2,41 <sup>□</sup><br>(1,78-2,74)    | 3,61<br>(2,6-5,07)        | 2,0<br>(1,71-2,67)          | 4,59<br>(3,22-7,11)       | 2,57* <sup>□</sup><br>(0,77-7,34)    | 15,75<br>(12,48-20,8)     | 16,61<br>(13,27-20,5)        |
| ЛГ, мМе/мл             | 0,95 *<br>(0,52-1,94)               | 1,86<br>(0,81-2,69)       | 0,77<br>(0,39-1,23)         | 2,0<br>(1,34-3,09)        | 1,44* <sup>□</sup><br>(1,08-2,0)     | 2,81<br>(2,21-3,64)       | 2,72<br>(2,18-3,19)          |
| ФСГ, мМе/мл            | 1,37 *<br>(0,68-2,22)               | 2,51<br>(2,03-2,98)       | 1,17<br>(0,43-1,77)         | 1,62<br>(1,47-2,89)       | 2,09* <sup>□</sup><br>(1,51-2,83)    | 3,52<br>(2,4-5,19)        | 3,51<br>(2,46-4,7)           |
| Пролактин, мМе/л       | 273,61<br>(217,19-297,67)           | 255,95<br>(200,78-292,92) | 255,95<br>(135,02-400,0)    | 312,31<br>(219,48-361,95) | 273,80<br>(223,81-358,46)            | 286,83<br>(243,61-304,18) | 304,92<br>(219,48-361,95)    |

\* - $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в группах с нарушением репродуктивной функции по отношению к контролю в каждой возрастной группе

\*-  $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в 1 и 2 группах детей

□- $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в 3 и 4 группах подростков

У подростков 3 подгруппы уровень ДГТС составлял 336,2 пг/мл и статистически значимо отличался от показателя 4 подгруппы (1153,4 пг/мл), а также от показателя у здоровых подростков (1008,8 пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Андростендион является промежуточным продуктом метаболизма холестерина и стероидов. Андрогенное действие его значительно слабее, чем у тестостерона. Эффекты андростендиона могут модифицироваться при взаимодействии этого гормона с другими андрогенами на уровне связывания со специфическими рецепторами. Во время препубертата у мальчиков уровень его существенно возрастает, примерно за 2 года до значительного повышения уровня тестостерона в сыворотке крови.

В нашем исследовании достоверных отличий в содержании андростендиона в сыворотке крови у детей 1 и 2 подгрупп по сравнению с контролем не выявлено, хотя с началом пубертата (2 подгруппа) имеется тенденция к увеличению его уровня. У подростков с задержкой полового развития (3 подгруппа) его уровень снижен более чем в 1,5 раза (3,34 нМоль/л) по сравнению с контролем и в 2 раза по сравнению с 4-й группой (6,76 нМоль/л;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о нарушении возрастной динамики уровня гормонов, так как отмечается снижение уровня тестостерона и его производных ДГТС и андростендиона у детей с ожирением, начиная с раннего пубертатного возраста. Для установления взаимосвязи функционального состояния системы «аденогипофиз-гонады» были исследованы гонадотропные гормоны.

Тестостерон вырабатывается в яичках под влиянием действия ЛГ, он обладает реципрокным эффектом на процесс секреции передним гипофизом ЛГ. ФСГ обладает премиссивным эффектом в отношении синтеза тестосте-

рона и в основном стимулирует функцию клеток Сертоли. С началом полового созревания начинают постепенно снижаться тормозные влияния на ЦНС половых стероидов, что сопровождается увеличением секреции ЛГ и ФСГ.

В процессе исследования гонадотропинов у мальчиков с ожирением 1 и 2 стадии полового развития по Таннер не выявило статистически значимых различий по сравнению с контролем (табл. 1). Хотя имеются достоверные отличия между 1 и 2 стадией развития по Таннер ( $p < 0,05$ ). В то же время увеличение концентрации ЛГ в крови отстает по времени от продукции ФСГ.

Так уровень ЛГ (1,44 мМе/мл) у подростков 3 подгруппы в два раза ниже по сравнению с контролем (2,72 мМе/мл) и 4-й подгруппой ( $p < 0,05$ ) (таблица 1). У подростков с ожирением и Таннер 1-2 (3 подгруппа) выявлены положительные корреляционные связи между уровнями ТС и ЛГ ( $r = 0,74$ ), а также ТС и уровнем андростендиона ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ), что указывает на взаимосвязь функционального состояния системы аденогипофиз-гонады.

Гормональный дисбаланс в гипофизарно-гонадном комплексе, характеризующийся снижением уровня ЛГ и ФСГ с последующим снижением уровня ТС, приводящий к вторичной недостаточности гонад, может быть обусловлен гиперпролактинемией.

Известно, что повышенная концентрация пролактина ведет к дисфункции гонад, вызывая на уровне гипоталамуса нарушение режима выброса гонадотропинрилизинг гормона. Пролактин также подавляет образование ДГТС за счет ингибирования активности фермента 5-альфа-редуктазы. Результаты проведенного нами исследования не обнаружили выраженной динамики продукции пролактина в зависимости от стадии полового созревания во всех обследуемых группах.





Низкие показатели ЛГ, тестостерона и его производных в группе подростков, страдающих ожирением с Таннер 1-2 (3 подгруппа), при наличии у них выраженной гиперлептинемии, подтверждают двойное ингибирующее действие лептина на тестостерон и ЛГ.

Учитывая, что особое место в функционировании репродуктивной системы занимают ингибин Б и АМГ, нами были исследованы уровни этих гормонов в сыворотке крови детей и подростков обследуемых групп. Во 2-й подгруппе детей медианные значения ингибина Б составляли 203,1 пг/мл и эти значения ниже, чем в контрольной группе (249,3 пг/мл;  $p < 0,05$ ), но выше чем у детей 1 подгруппы (151,3 пг/мл;  $p < 0,05$ ). В то же время у подростков ни в 3 ни в 4 подгруппе достоверных отличий в содержании ингибина Б выявлено не было (медианы 183,0 пг/мл и 185,0 пг/мл соответственно). Показатели ингибина Б у мальчиков 11-12 лет и уровень АМГ имели противоположно направленный характер, что соответствует функциональному состоянию репродуктивной системы в препубертатный период.

Антимюллеров гормон является пептидом, относящимся к семейству факторов некроза опухоли. Его роль в антенатальном периоде, которую он проявляет при регрессии мюллеровых протоков, обращая формирование половой системы по мужскому типу, известна давно.

При исследовании в препубертате отмечается наиболее высокий уровень АМГ как у детей с ожирением (60,2 нг/мл), так и в контрольной группе (79,2 нг/мл). Повышение уровня АМГ в препубертате ассоциировано со сниженной концентрацией андрогенов в сыворотке крови-ТС и ДГТС. По мере полового созревания уровень АМГ снижается, у детей 2 подгруппы медиана - 17,4 нг/мл, а в контрольной - 11,0 нг/мл. Выявленная в этой подгруппе детей тесная корреляционная связь между показателями АМГ и лептина ( $r=0,67$ ;  $p < 0,05$ ) позволяет расценить гиперлептинемия как одно из составляющих гормонально-метаболических нарушений в препубертатный период у мальчиков с ожирением. У подростков с задержкой полового развития содержание АМГ в сыворотке крови составило 22,45 нг/мл, что более чем в два раза выше по сравнению с контролем (9,65 нг/мл;  $p < 0,05$ ) и с 4 подгруппой (9,0 нг/мл;  $p < 0,05$ ). Отрицательная корреляция АМГ и тестостерона отмечалась у детей 1 и 2 подгруппы ( $r < -0,73$  и  $r < -0,66$  соответственно) и у подростков с ЗПР ( $r < -0,55$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные данные явились подтверждением участия ингибина Б и АМГ в формировании обратной связи «гонады-гипофиз» у детей как в препубертате, так и при задержке полового развития.

Таблица 2.

Содержание АМГ и ингибина Б в сыворотке крови мальчиков и подростков

| Гормоны             | Группы детей            |                         |                             |                         |                           |                           |                              |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|
|                     | Препубертат 11-12 лет   |                         |                             |                         | Пубертата 13-15 лет       |                           |                              |
|                     | Мальчики с ожирением    |                         | Мальчики с нормальным весом |                         | Подростки с ожирением     |                           | Подростки с нормальным весом |
|                     | Таннер 1 стадия<br>n=28 | Таннер 2 стадия<br>n=18 | Таннер 1 стадия<br>n=11     | Таннер 2 стадия<br>n=18 | Таннер 1-2 стадия<br>n=20 | Таннер 3-4 стадия<br>n=39 | Таннер 3-4 стадия<br>n=41    |
| АМГ,<br>нг/мл       | 60,20*<br>(17,7-96,4)   | 17,4<br>(13,25-49,02)   | 79,20<br>(34,8-124,9)       | 11,0<br>(8,62-30,45)    | 22,45*п<br>(8,9-67,5)     | 9,0<br>(4,22-12,52)       | 9,65<br>(5,95-12,25)         |
| Ингибин Б,<br>пг/мл | 151,3*<br>(120,1-183,9) | 203,1*<br>(187,5-222,9) | 189,0<br>(133,0-224,4)      | 249,3<br>(222,4-289,4)  | 183,0<br>(127,1-214,4)    | 185,1<br>(146,2-213,9)    | 201,64<br>(175,1-239,9)      |

\* - $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в группах детей с ожирением по отношению к контролю

\*-  $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в 1 и 2 группах детей

п- $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в 3 и 4 группах подростков

### Заключение

Таким образом, в ходе исследования установлено, что у мальчиков с ожирением уже на стадии препубертата выявляются нарушения эндокринной регуляции в т.ч. гормональной оси лептина. Повышение продукции лептина предшествует увеличению в период пубертата всех гормонов, ответственных за становление репродуктивной функции. Инициация пубертата у подростков проявляется задержкой или тенденцией к задержке по сравнению с группой контроля. Темпы развития пубертата у них ниже и сроки более длительны. Возможно, это связано со снижением гонадотропных гормонов, начиная с раннего пубертатного возраста.

Уровень АМГ является маркером пролонгированного пубертата, отражающим у подростков с ожирением стадии полового созревания по Таннер 1-2. При этом предсказательная ценность определения концентрации АМГ выше, чем у гонадотропинов и тестостерона. Выявленные клинко-гормональные особенности, а также изменения содержания в крови АМГ, ингибина Б, ДГТС делают необходимым включать их в кластер диагностических критериев, что позволит расширить алгоритм обследования мальчиков с ожирением, начиная с препубертатного периода. При этом возникает необходимость совершенствования патогенетической терапии при данном заболевании.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Оздоровление молодежи основная задача демографической политики /Мирский В.Е, Ришук С.В. // TERRA MEDICA NOVA.- 2010. - №1. – С. 34-36
2. Половое развитие детей: норма и патология / Дедов И.И. Семичева Т.В. Петеркова В.А.- М., 2002.- 52-55.- 141-150 с.
3. Охрана репродуктивного здоровья мальчиков / Тарусин Д.И. Гаврилова Л. В. И др.// Практика педиатра.- 2007.-№5.- С.12-17.
4. Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение / Смирнов В.В. Маказан Н.В.// Лечащий врач.-2012.-№01.-С.30-34.
5. Причины задержки полового развития мальчиков / Болотова Н.В, Райгородская Н.Ю, Дронова Е.Г, Седова Л.Н.// Педиатрия.- 2008.-№6.-С.31-36.
6. Ожирение. Руководство для врачей / И.И. Дедов Г.А. Мельниченко. М., 2006. - 456 с.
7. Ожирение и формирование метаболического синдрома у молодых мужчин с развитием андрогенного дефицита /Н.П. Гончаров, Г.В. Кацян, Н.А. Чагина// Вестник Российской АМН.- 2009.- №7. - С. 20-26.
8. Взаимосвязь лептина и метаболических показателей при пубертатно-юношеском диспитуитаризме/ Фомина И.А.// Международный эндокринологический журнал.- 2011.- № 4(36).
9. Лептин и репродуктивные органы-мишени./ Чагай Н.Б. Тумилович Л.Г. Геворкян М.А. // Проблемы репродукции .- 2008.-№3.
10. Характеристика гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы здоровых мальчиков первых 3 месяцев жизни /Болотова Н.В и соавторы// Сборник тезисов 6-го Всероссийского конгресса эндокринологов. -2012.- С. 534.
11. Дедов И. И. , Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М.: Практическая Медицина, 2006. - 240 с.
12. Гончаров Н.П. Роль адипокинов в развитии ожирения // Вестн. Рос. акад. мед. Наук.- 2009. - №9. – С.43–48
13. Фомина И.А. Взаимосвязь лептина и метаболических показателей при пубертатно-юношеском диспитуитаризме// Международный эндокринологический журнал. – 2001. - №4 (36).
14. Верткин А. В., Калинин С. Ю. Приобретенный возрастной дефицит андрогенов // Медицинская газета. - 2006. - № 17. - С. 2-3.

ПОСТУПИЛА: 28.03.2013



**С.О. Водопьянов, М.В. Полеева, Н.Р. Телесманич,  
А.С. Водопьянов, В.В. Агафонова**

## **РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КУЛЬТУР *VIBRIO CHOLERAЕ NON O1/NON O139*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ЛЮДЕЙ, НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН С 1987 ПО 1990 гг., С ПОМОЩЬЮ ГИС «ХОЛЕРА-ШТАММЫ-VNTR»**

*ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,  
лаборатория экологии холеры с ЦПВ*

*Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru*

Цель: сравнительное изучение VNTR-генотипов различных по токсигенности штаммов *V. cholerae non O1/non O139*, выделенных от людей на территории республики Узбекистан с 1987 по 1990 гг.

Материалы и методы: в работе изучены ctx AB+ и ctx AB- штаммы вибрионов не O1/не O139, выделенные от людей на территории республики Узбекистан.

Результаты: показано, что ctx AB+ штаммы вибрионов не O1/не O139 потомки одного клона. Анализ характера дендрограммы показывает, что эпидпроцесс на территории республики Узбекистан, вызванный *V. cholerae non O1/non O139*, устойчиво протекал длительное время, поскольку между токсигенными штаммами отмечена значительная генетическая дистанция. Полученные результаты свидетельствуют о независимом характере происхождения токсигенных штаммов холерных вибрионов не O1/не O139. Не обнаружено взаимосвязи между VNTR-генотипом и серогруппой.

Заключение: методы VNTR-типирования и серотипирования являются взаимодополняющими и должны быть использованы в комплексе при проведении эпиднадзора за холерой.

*Ключевые слова:* холерные вибрионы не O1/не O139 серологических групп, VNTR-анализ, локус, генотип.

**S.O. Vodopjanov, M.V. Poleeva, N.R. Telesmanich,  
A.S. Vodopjanov, V.V. Agafonova**

## **RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CULTURES *VIBRIO CHOLERAЕ NON-O1, NON-O139*, SECURED FROM PEOPLE, OF REPUBLIC UZBEKISTAN WITH 1987 FOR 1990, BY VNTR-ANALYSIS**

*Control plague Research Institute*

*117 Gorky st., Rostov-on-Don, 344002, Russia. E-mail: plague@aaanet.ru*

Materials and methods: in work are studied ctx AB + and ctx AB - strains *Vibrio cholerae non-O1, non-O139*, isolated from people of republic Uzbekistan.

Results: it is shown, that ctx AB + strains *Vibrio cholerae non-O1, non-O139* descendants of one clone. Character analysis dendrogramme shows, that epidemiological process in republic Uzbekistan, *V. cholerae non-O1, non-O139*, steadily proceeded long time as between toxigenic strains the considerable genetical distance is noted. The received results testify to independent character of a parentage toxigenic strains *Vibrio cholerae non-O1, non-O139*. It is not revealed interrelations between a VNTR-genotype and serogroupe.

Summary: VNTR-identification and serotyping methods are complementary and should be used in a complex at carrying out epidemiological process behind a cholera.

*Keywords:* *Vibrio cholerae non-O1, non-O139*, VNTR-analysis, locus, genotype.



### Введение

Появление нового варианта возбудителя холеры – *Vibrio cholerae* O139 – склонного к эпидемическому распространению, открыло новую страницу в истории изучения холерных вибрионов не O1 серологической группы со времён их обнаружения и привлекло внимание к проблеме дальнейшего исследования данной группы микроорганизмов, а также показало существование реальной угрозы образования новых вирулентных для человека холерных вибрионов не O1 серогруппы [1].

Теоретически можно допустить наличие двух возможных путей образования вирулентных вибрионов не O1 серогруппы: из вирулентного вибриона O1 серогруппы за счёт переноса в него генов биосинтеза соответствующего O-антигена (как в случае вибрионов O139 серогруппы, выделенных в 1992-1993 гг. в Юго-Восточной Азии) или из вирулентных вибрионов не O1 серогруппы, обитающих во внешней среде и содержащих неполный набор генов вирулентности за счёт переноса полного набора соответствующих генов [1,2].

В 1987-1990 гг. в Узбекистане регистрировали большое количество случаев возникновения кишечных инфекций у людей, этиологическим агентом которых были холерные

вибрионы не O1/не O139. Большой интерес представляет изучение штаммов *V. cholerae* non O1/non O139, выделенных от людей и имеющих ген холерного токсина – ctx AB.

Наличие локусов варибельных tandemных повторов было положено в основу схемы мультилокусного VNTR-типирования холерного вибриона. Система ГИС «Холера-штаммы-VNTR» была ранее апробирована на модели коллекций штаммов вибрионов O1 и O139, выделенных из различных источников в межэпидемические периоды и в процессе эпидемиологических осложнений [3,4,5].

Закономерно возникает вопрос о возможности использования VNTR-анализа для установления возможности происхождения токсигенных вариантов холерных вибрионов не O1/не O139 путём переноса им кассеты генов ctx AB.

Цель работы: сравнительное изучение VNTR-генотипов токсигенных и атоксигенных штаммов *V. cholerae* non O1/non O139, выделенных от людей на территории республики Узбекистан с 1987 по 1990 гг.

### Материалы и методы

Характеристика штаммов *V. cholerae* non O1/non O139, использованных в работе, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика штаммов *V. cholerae* non O1/non O139, использованных в работе

| № п/п | Характеристика штаммов | Место и год выделения                                 | Серогруппа        | Количество штаммов |    |
|-------|------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|----|
| 1     | ctx+ / tcp+            | Узбекистан, 1987 г.                                   | O41               | 1                  | 24 |
|       |                        |                                                       | O74               | 3                  |    |
|       |                        |                                                       | O84               | 1                  |    |
|       |                        | Узбекистан, 1988 г.                                   | н/о               | 1                  |    |
|       |                        | Узбекистан, 1990 г.                                   | O9                | 4                  |    |
|       |                        |                                                       | O15               | 1                  |    |
|       |                        |                                                       | O28               | 1                  |    |
|       |                        |                                                       | O74               | 4                  |    |
|       |                        |                                                       | н/о               | 7                  |    |
|       |                        | Судан, 1999 г.,<br>типовой штамм<br>коллекции Саказки | O37               | 1                  |    |
| 2     | ctx- / tcp-            | Узбекистан, 1987 г.                                   | не типифицируется | 8                  | 8  |

Ранее данные штаммы были изучены нами по способности ферментации маннита и сорбита, по адгезивным свойствам, по гемолитической и липазной активностям [6]. Штаммы холерных вибрионов не O1/не O139 хранили в столбиках 0,3% агара Мартена (рН 7,8) под слоем вазелинового масла. Перед проведением опытов штаммы 2-3-кратно пассировали через бульон Мартена (рН

7,8), после чего из суточной агаровой культуры готовили 1 млрд. микробную взвесь по стандарту мутности ОСО ГИСК им. Тарасевича в дистиллированной воде и кипятили на водяной бане в течение 30 минут. Затем центрифугировали при 10000 об/мин в течение 2 минут. Надосадочные жидкости использовали в качестве источника хромосомальной ДНК для постановки ПЦР. Амплифика-





цию ДНК проводили с использованием авторских специфических праймеров к VNTR локусам холерных вибрионов: VcA, VcB, VcI, VcD, VcG. Результаты обрабатывали с помощью стандартного программного обеспечения. Размеры аллелей рассчитывали с использованием авторской программы GEL1.0. и программы Quatity One 4.40, "Bio-Rad". В качестве маркеров молекулярных стандартов использовали ДНК штаммов с известной аллельной формулой [3,4,5].

Кластерный и территориально-пространственный анализ штаммов осуществляли построением дендро-

граммы с учётом полиморфизма аллельного состояния исследованных VNTR-локусов с использованием геоинформационной системы (ГИС) «Холера-штаммы-VNTR», а также открытого программного обеспечения Phylip 3.6 [3,4,5,7].

### Результаты

VNTR-анализ позволил протипировать все 32 изученные культуры штаммов *V. cholerae* non O1/non O139, включая изоляты с неустановленным серотипом (таблица 2).

Таблица 2

**Генотипы токсигенных и атоксигенных штаммов холерных вибрионов не O1/не O139, выделенных от людей на территории Узбекистана**

| № п/п                                                           | VNTR генотип | Серогруппы                              | Место и время выделения                          | Количество штаммов |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|
| Токсигенные штаммы <i>V. cholerae</i> non O1/non O139 – ctx AB+ |              |                                         |                                                  |                    |
| 1.                                                              | A1           | O74, O41, O28, O9, O15, не типизируются | Самаркандская обл., 1987 г.                      | 2                  |
|                                                                 |              |                                         | Джизакская обл., 1990 г.                         | 8                  |
|                                                                 |              |                                         | Ферганская обл, 1990 г.                          | 1                  |
|                                                                 |              |                                         | Самаркандская обл., 1990 г.                      | 3                  |
|                                                                 |              |                                         | Узбекистан, 1988 г.                              | 1                  |
|                                                                 |              |                                         | Хорезмская обл., 1990 г.                         | 1                  |
| 2.                                                              | A2           | O74                                     | Самаркандская обл., 1990 г.                      | 1                  |
| 3.                                                              | A3           | O9                                      | Джизакская обл., 1990 г.                         | 1                  |
| 4.                                                              | B1           | O74                                     | Самаркандская обл., 1987 г.                      | 1                  |
| 5.                                                              | B2           | O74                                     | Кашка-Дарьинская обл., 1990 г.                   | 1                  |
| 6.                                                              | D1           | O74                                     | Самаркандская обл., 1990 г.                      | 1                  |
| 7.                                                              | D2           | не типизируется                         | Самаркандская обл., 1990 г.                      | 1                  |
| 8.                                                              | D3           | O84                                     | Ташкентская обл., 1987 г.                        | 1                  |
| 9                                                               | E            | O37                                     | Судан, 1999 г., типовой штамм коллекции Саказаки | 1                  |

Установлено, что все нетоксигенные штаммы не обладали локусом VcB, что проявилось в отсутствии полосы специфического амплификата при постановки ПЦР. По результатам кластерного анализа построена дендрограмма VNTR-генотипов (рисунок 1).

Было показано, что в коллекции токсигенных штаммов холерных вибрионов не O1/не O139 серологических групп, выделенных на территории Узбекистана [7], преобладают потомки одного клона. Формально 24 изученных ctx+ штамма четко подразделились на 4 кластера А, В, D и Е. Типовой штамм из коллекции Саказаки, относя-

щийся к O37 серологической группе с генотипом Е, был выделен на территории Судана в 1999 году. Подавляющее большинство токсигенных культур (16 из 24) относились к мажорному VNTR-генотипу A1. Штаммы данного генотипа циркулировали на территории Узбекистана в течение 1987-1990. Девять оставшихся культур сформировали 9 минорных VNTR-генотипов. Два минорных VNTR-генотипа входили в состав мажорного кластера А, пять оставшихся сформировали три минорных кластера В (генотипы B1 и B2), D (D1 и D2) и Е (типовой штамм).

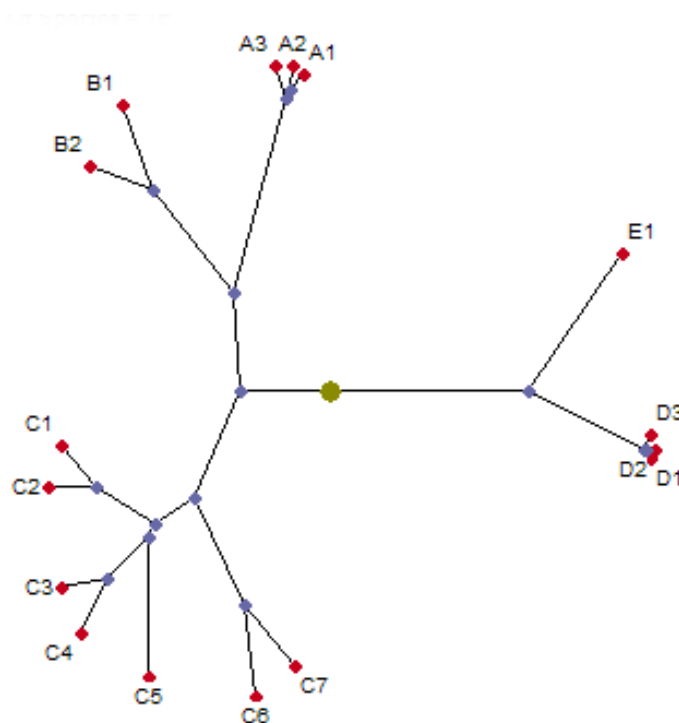


Рис. 1. Филогенетическое дерево, построенное на основе распределения аллелей VNTR штаммов *V. cholerae* non O1/non O139, выделенных от людей, на территории республики Узбекистан с 1987 по 1990 гг.

По результатам дендрограммы отмечена четкая дискриминация токсигенных от нетоксигенных вариантов холерных вибрионов не O1/не O139 серогрупп, выделенных в течение 1987 года на территории республики Узбекистан. Восемь нетоксигенных изолятов не содержали локуса VcB и сформировали отдельно расположенный кластер С, представленный семью VNTR-генотипам. При этом для нетоксигенных вариантов было характерно отсутствие клоальности, поскольку лишь генотип C1 был представлен двумя штаммами. Отсутствие выраженной клоальности было продемонстрировано нами ранее при анализе коллекции нетоксигенных штаммов вибрионов O1, выделенных из объектов внешней среды [3]. Интересной особенностью всех нетоксигенных штаммов явилось отсутствие локуса VcB. Это вызывает некоторое удивление, поскольку в секвенированных геномах вибрионов O1 locus VcB располагается на значительном удалении от гена stx (штаммы MJ-1236 и O395), а в случае штамма *V. cholerae* non O1/non O139 16961 указанные гены вообще локализованы на разных хромосомах.

### Обсуждение

Существование среди изученного набора штаммов мажорного VNTR-генотипа A1 указывает на устойчивую циркуляцию потомков данного токсигенного клона в течение трех лет среди населения Узбекистана и свидетельствует о высоком эпидемическом потенциале данного уникального геноварианта. Подобная картина распределения с преобладанием одного мажорного VNTR-генотипа была выявлена нами при анализе штаммов вибрионов O1 серогруппы, выделенных в ходе вспышки в Казани [5].

На основании анализа характера дендрограммы можно предположить, что эпидпроцесс на территории республики Узбекистан, вызванный *V. cholerae* non O1/non O139, устойчиво протекал длительное время, поскольку между токсигенными штаммами отмечена значительная генетическая дистанция.

При сопоставлении результатов серотипирования с распределением аллелей VNTR не обнаружено взаимосвязи между VNTR-генотипом и серогруппой. Напротив, токсигенные штаммы мажорного VNTR-генотипа A1 относились к серовариантам O74, O41, O28, O9, O15 и вариантам с неустановленным серотипом.

### Заключение

Полученные результаты, на наш взгляд, свидетельствуют о независимом характере происхождения токсигенных штаммов холерных вибрионов не O1/не O139 серологических групп. Нетоксигенные варианты представляют собой отдельную популяцию, не связанную происхождением с токсигенными вариантами. Наиболее вероятным событием, объясняющим существование различных сероваров внутри одного VNTR-генотипа, нам представляется перенос кассеты генов, детерминирующих продукцию О-антигена. Подобные предположения на сегодняшний день широко обсуждаются в литературе [1,2]. На наш взгляд необходимы дополнительные исследования для проверки этого предположения.

Кроме того, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что методы VNTR-типирования и серотипирования являются взаимодополняющими и должны быть использованы в комплексе при проведении эпиднадзора за холерой.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ерошенко Г. А., Куклева Л. М., Шавина Н. Ю. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика и возможное происхождение *Vibrio cholerae* не O1/не O139 с полным и ограниченным набором генов вирулентности//ЖМЭИ. – 2007. - №5. – с.24-28
2. Ерошенко Г. А. *Vibrio cholerae* O139: генетика и молекулярные механизмы образования возбудителя холеры не O1 серогруппы//Проблемы особо опасных инфекций, Саратов, 2006. – Вып. 92. – с. 15-18
3. Мишанькин Б. Н., Водопьянов А. С., Ломов Ю. М. и др. Вариабельные тандемные повторы (VNTR-анализ) у *Vibrio cholerae* O139, выделенных от людей и из воды поверхностных водоёмов России//ЖМЭИ, - 2003. - №6. – с. 11-15
4. Мишанькин Б. Н., Водопьянов А. С., Ломов Ю. М. и др. Ретроспективный VNTR-анализ генотипов штаммов *Vibrio cholerae* O1, выделенных на территории Ростовской области в годы VII пандемии холеры//Мол. генетика, микробиол. и вирусол. – 2004. - №2. – с. 28-33
5. Онищенко Г. Г., Ломов Ю. М., Мишанькин Б. Н. и др. Характеристика холерных вибрионов эльтор, выделенных в г. Казань в 2001 г./ЖМЭИ. – 2002. - №2. – с. 3-6
6. Акулова М. В., Телесманич Н. Р., Ломов Ю. М. и др. Сравнительная характеристика способности к адгезии холерных вибрионов не O1/не O139 серогрупп, выделенных от человека и свежесделанных из объектов окружающей среды//Здоровье населения и среда обитания. – М, 2010. - № 6 – с.17-19
7. Онищенко Г.Г., Мишанькин Б.Н., Водопьянов А.С. и др. Холерные вибрионы серогрупп не O1, выделенные в Узбекистане в 1987-1990 г.: ретроспективный анализ//Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. - № 6. - с.25-29

ПОСТУПИЛА: 26.02.2013



А.С. Добровольский<sup>1</sup>, О.В. Галущенко<sup>2</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ СПОРТСМЕНОВ-ГИРЕВИКОВ ВО ВРЕМЯ ТРЕНИРОВКИ ПО МЕТОДУ ПОВТОРНОГО УПРАЖНЕНИЯ С УБЫВАЮЩИМИ ИНТЕРВАЛАМИ ОТДЫХА

*Ростовский государственный медицинский университет,*

*<sup>1</sup>кафедра физической культуры, лечебной физической культуры и спортивной медицины,*

*<sup>2</sup>библиотека, отдел автоматизации библиотечных процессов,*

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

Цель: определить реакцию сердечно-сосудистой системы (по показателям ЧСС) у спортсменов-гиревиков в ходе выполнения тренировки по методу повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха.

Материалы и методы: проведено динамическое исследование ЧСС спортсменов-гиревиков разной квалификации с использованием монитора сердечного ритма Polar RS800CX N («Polar Electro Oy», Финляндия) с дальнейшим анализом полученных результатов при помощи стандартного программного обеспечения Polar ProTrainer 5.

Результаты: представлена методика регистрации ЧСС посредством монитора сердечного ритма Polar RS800CX N у спортсменов-гиревиков разной квалификации. Получены данные о динамике, величинах и соотношениях тренировочной нагрузки.

Выводы: анализ ЧСС позволил оценить адекватность тренировочной нагрузки для спортсменов разной квалификации, индивидуализировать объем и интенсивность гиревой тренировки по методу повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха.

*Ключевые слова:* нагрузка, сердечный ритм, гиревой спорт, пульсовой анализатор «Polar».

A.S. Dobrovolski<sup>1</sup>, O.V. Galuschenko<sup>2</sup>

## STUDY OF HEART RATE IN KETTLEBELL LIFTERS TRAINING ON THE METHOD OF REPEATED EXERCISES WITH A REST INTERVAL DECREASES

*Rostov State Medical University,*

*<sup>1</sup>Physical Training, Therapeutic Physical Training and Sports Medicine Department,*

*<sup>2</sup>Library, Managing department of automation of library processes,*

*29 Nakhichevanskyst., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: a.dobrovolski@mail.ru*

Purpose: To determine the response of the cardiovascular system in kettlebell lifters in the course of the method of re-training exercises with decreasing rest intervals.

Materials and methods: heart rate dynamics study of kettlebell lifters of various skill levels, using a heart rate monitor Polar RS800CX N («Polar Electro Oy», Finland), and further analysis of the results obtained by means of standard software Polar ProTrainer 5.

Results: representation an original technique for recording heart rate through monitor Polar RS800CX N of kettlebell lifters of various skill levels. The data on the dynamics, values and relations training load.

Conclusions: The analysis of heart rate allowed us to estimate the adequacy of the training load for athletes of various skill levels, and thus personalize the volume and intensity of kettlebell training method repeated exercise with decreasing rest intervals.

*Keywords:* stress, heart rate, kettlebell, pulse remote sensor of «Polar» system.





### Введение

Спортивные достижения сегодня невозможно представить без совершенствования учебно-тренировочного процесса. Согласно Э. В. Земцовскому [1], физические тренировки являются «универсальным адаптогенным фактором», который «благодаря эффектам перекрестной адаптации повышает стрессоустойчивость организма и резистентность к неблагоприятным воздействиям внешней среды». Но лишь при условии рационального использования физических тренировок, т.е. когда нагрузки не являются чрезмерными, достигаются положительные эффекты. Изучение адаптационных реакций организма, влияния нагрузки, ее регулирования и порядка сочетания с отдыхом является неотъемлемой частью подготовки спортсмена [2,3].

Современная мобильная диагностическая аппаратура позволяет фиксировать реакции организма человека на работу, которая характеризуется той или иной степенью мобилизации функциональных возможностей, в частности, сердечно-сосудистой системы (ССС). В ряде публикаций [2,4,5] отмечается, что частота сердечных сокращений (ЧСС) служит индикатором физиологической адаптации, а использование кардиомониторов сердечной деятельности для регистрации ЧСС в полевых условиях позволяет оценить правильность выбора метода тренировочного процесса. В гиревом спорте, который отличается большой мощностью работы, мониторинг ССС имеет первостепенное значение для оценки ответных реакций организма, исключения перегрузки и перетренированности спортсмена [6]. Анализ литературных источников [7,8] показывает, что в настоящее время недостаточно публикаций по вопросам медицинской оценки влияния гиревой тренировки на человеческий организм, что обуславливает актуальность исследований в этой области.

Цель работы: выявить особенности изменения показателей ЧСС, зафиксированных у гиревиков в ходе выполнения тренировки по методу повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха, с использованием монитора сердечного ритма Polar RS800CX N («Polar Electro Oy», Финляндия) и дальнейшим анализом полученных результатов при помощи стандартного программного обеспечения Polar ProTrainer 5.

### Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие спортсмены-гиревики: 5 кандидатов в мастера спорта (КМС) и 5 спортсменов первого спортивного разряда. Средний возраст спортсменов составил 24 года. Тренировка проводилась по методу повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха [9]. Данный метод позволяет совершенствовать соревновательную выносливость, достигнуть оптимального соотношения аэробного и анаэробного компонентов. Принимались во внимание следующие параметры: 1) общее время тренировки; 2) общее время выполнения нагрузки; 3) время выполнения нагрузки в серии; 4) общее время отдыха; 5) вес, поднятый в серии; 6) общий поднятый вес; 7) количество серий; 8) количество интервалов отдыха; 9) количество подъемов гирь в серии; 10) общее количество подъемов гирь в тренировке; 11) скважность подъема гирь.

Для фиксирования текущей, минимальной, средней и максимальной ЧСС использовался монитор сердечного ритма Polar RS800CX N. Регистрация сердечных сокращений осуществлялась каждую секунду. Спортсмену на руку надевался приемник (монитор) и передатчик Polar WearLink, который закреплялся вокруг тела под грудными мышцами. Полученные при помощи монитора сердечного ритма данные передавались на персональный компьютер через инфракрасный порт, а затем обрабатывались при помощи стандартного программного обеспечения Polar ProTrainer 5. При анализе функциональной активности ССС фиксировались следующие данные: 1) исходная ЧСС; 2) текущая ЧСС; 3) максимальная ЧСС; 4) минимальная ЧСС; 5) средняя ЧСС; 6) сумма ударов сердца; 7) время работы в зонах относительной мощности.

### Результаты и обсуждение

В гиревом спорте мощность выполняемой работы может достигать больших значений. Как известно, предельные по объему нагрузки (непрерывного характера) имеют лишь относительно невысокую интенсивность [9]. Для спортсмена-гиревика важным считается поддержание в течение длительного времени заданной двигательной активности. В этих условиях формирование скоростных качеств без ухудшения техники выполнения упражнений и методик, направленных на совершенствование этих критериев выносливости, имеет первостепенное значение [10]. Среди «методов, основанных на различных способах регламентации нагрузок и отдыха» [9], нами выбран метод повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха (табл. 1). Он «характеризуется точным дозированием нагрузки и управлением ее динамикой по ходу упражнения, нормированием интервалов отдыха и строго установленным порядком чередования их с фазами нагрузки» [9]. Алгоритм тренировочного задания: нагрузка (2 мин.) + отдых (4 мин.) + нагрузка (2 мин.) + отдых (3 мин.) + нагрузка (2 мин.) + отдых (2 мин.) + нагрузка (2 мин.) + отдых (1 мин.) + нагрузка (2 мин.). Нагрузка - толчок двух гирь от груди весом 24 кг через каждые пять секунд. Отдых - активный, медленная свободная ходьба. В результате выполнения тренировочного задания, согласно представленному алгоритму, общее время тренировки составило 20 мин.; время подъема гирь - 10 мин.; общее время интервалов отдыха - 10 мин.; общее количество подъемов гирь - 125 раз, общий объем поднятого веса - 6000 кг.

Для оценки тренировочной нагрузки в спорте пользуются различными критериями: объем нагрузки, ее интенсивность, количество и очередность различных упражнений, режим мышечной деятельности, интервал отдыха между подходами и др.

Поскольку энергозатратная функция организма зависит от его аэробной и анаэробной возможностей, необходимо обращать внимание на интенсивность нагрузки как «степень напряженности организма в единицу времени» [11]. Как отмечают А. А. Шепилов и В. П. Климин, «наиболее благоприятные условия для повышения аэробных возможностей спортсменов создаются при пульсовом режиме тренировочной работы на уровне порога анаэробного обмена» [12].



Таблица 1.

### Характеристика метода повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха

| Формула метода повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха (мин.):<br>$2n+4o+2n+3o+2n+2o+2n+1o+2n=20$ |                                    |                                  |                                       |                             |                        |                      |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|
| Сквжность толчков (сек)                                                                                         | Количество толчков в подходе (раз) | Количество толчков в серии (раз) | Интенсивность нагрузки в подходе (кг) | Объем нагрузки в серии (кг) | Время тренировки (мин) | Время нагрузки (мин) | Время отдыха (мин) |
| 5                                                                                                               | 25                                 | 125                              | 1200                                  | 6000                        | 20                     | 10                   | 10                 |

Концепция определения интенсивности спортивной нагрузки по ЧСС складывалась в течение ряда лет. Так, Н.И. Волковым [13] была предложена многокомпонентная модель тренировочных нагрузок, последовательно усложнявшаяся от четырех до шести классов (для видов на выносливость трансформированных в 5-6-компонентные зоны воздействий). В практике спорта и сейчас применяются следующие показатели: ЧСС-120-140 уд/мин (аэробная), 140-170 уд/мин (смешанная), 170-180 уд/мин (режим МПК), 190 уд/мин и выше (анаэробная) [14]. В «Энциклопедии физической подготовки» интенсивность нагрузки определяется по допустимым величинам ЧСС в зависимости от возраста. «У молодых здоровых людей (до 30 лет) диапазон оптимального режима сердечной деятельности при физических нагрузках преимущественно аэробной направленности в пределах 170-190 уд/мин. ЧСС в 170 уд/мин, таким образом, является нижней границей этой зоны, и у молодых людей составляет примерно 87% от максимальных значений» [15]. В гиревом спорте, согласно А. И. Стафееву [10], простейшим способом определения интенсивности упражнений с гирями является методика С. М. Вайцеховского, которая заключается в расчете процентного соотношения интенсивности упражнения и максимального пульса спортсмена. По мнению О. К. Грачева [16] при дозировании физической нагрузки по ЧСС используется градация по четырем зонам тренировочного режима: 1. Нулевая зона (аэробная зона) – 100-130 уд/мин; 2. Первая зона (аэробная зона) – 130-150 уд/мин; 3. Вторая зона (анаэробная) –

150-170 уд/мин; 4. Третья зона (анаэробная) – 180-190 уд/мин и выше. Однако, по заключению А. В. Шарова и соавт. [17], определение интенсивности тренировочных нагрузок проблематично, так как основные изменения аэробной производительности происходят в диапазоне от 75 до 90% от максимальной ЧСС. Поэтому авторами предлагается модифицированный тест Конкони, который позволяет выделить шесть классов тренировочных режимов с определением зон интенсивности в расчетных критериях % от ЧСС. По этой методике ЧСС тренированных спортсменов от 146 до 192 уд/мин соответствуют интенсивности от 70 до 100%.

Согласно вышеизложенной концепции определения интенсивности спортивной нагрузки по ЧСС регистрация ритма сердца позволяет получить важную информацию об аппарате кровообращения, который является одним из главных показателей функционального состояния спортсмена.

Для наблюдения за ЧСС спортсменов-гиревиков использовалась технология Polar, позволяющая анализировать данные о зонах ЧСС, времени и увеличении / уменьшении ЧСС, определять индивидуальную интенсивность спортивной нагрузки. Спортивные зоны Polar отражают уровень эффективности тренировки, основанный на проценте максимального сердечного ритма в следующем отношении: 1 спортзона (очень легкая) – 101-114 уд/мин; 2 спортзона (легкая) – 114-133 уд/мин; 3 спортзона (средняя) – 133-152 уд/мин; 4 спортзона (умеренная) – 152-172 уд/мин; 5 спортзона (максимальная) – 171 уд/мин и выше [18].

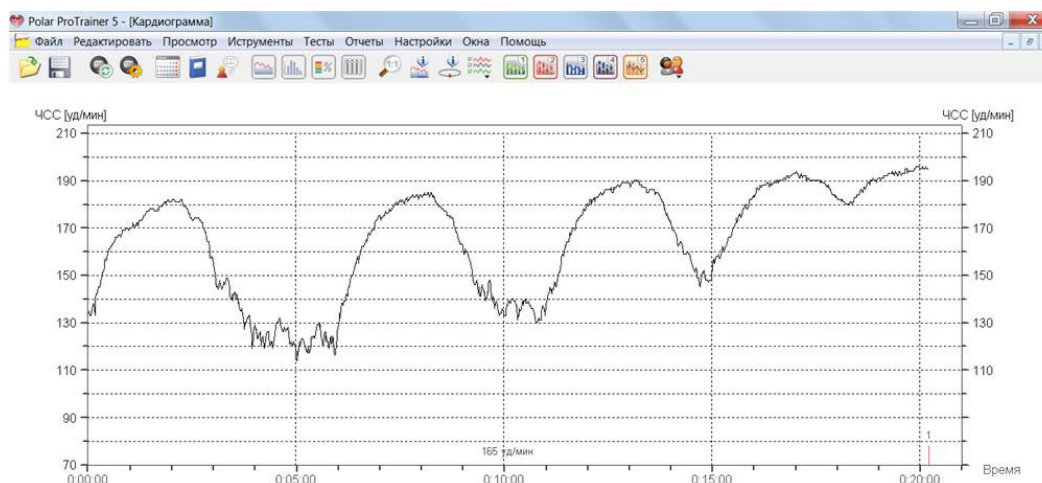


Рис. 1. Диаграмма динамики ЧСС спортсмена-гиревика (I разряд) в условиях тренировки по методу повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха

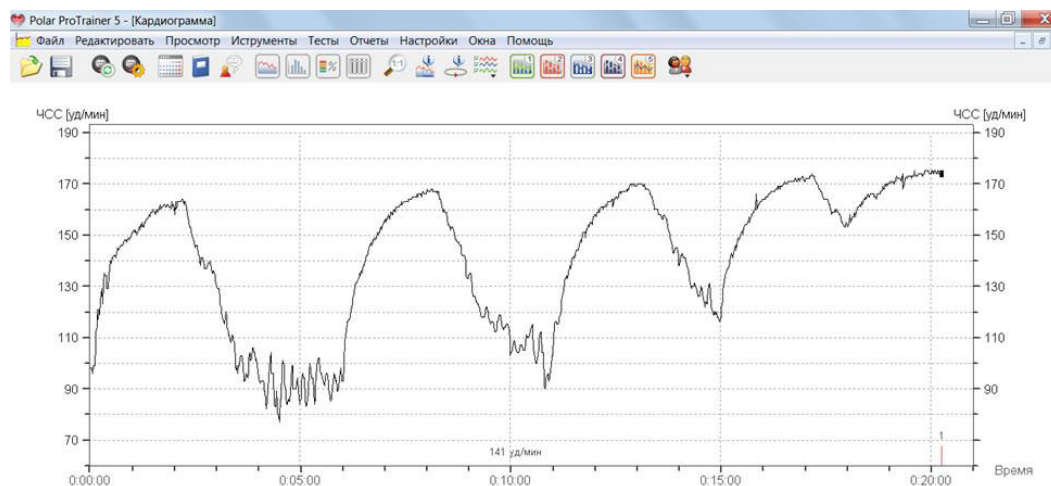


Рис. 2. Диаграмма динамики ЧСС спортсмена-гиревика (КМС) в условиях тренировки по методу повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха

На диаграммах (рис. 1, 2) показаны наиболее типичные изменения ЧСС среди группы спортсменов-гиревиков 1-го спортивного разряда и группы спортсменов-гиревиков КМС при выполнении пяти подходов повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха. Динамика тренировочного процесса выражена повышением ЧСС по сериям: с указанием максимальной ЧСС (ЧСС max) при нагрузке, а также минимальной ЧСС (ЧСС min) - в периодах восстановления.

Например, у спортсменов-гиревиков 1-го спортивного разряда ЧСС max в сериях нагрузки составила: 1 серия – 182 уд/мин; 2 серия – 184 уд/мин; 3 серия – 183 уд/мин; 4 серия – 193 уд/мин; 5 серия – 196 уд/мин. Колебания ЧСС max: от 182 до 196 уд/мин. Средняя ЧСС в сериях нагрузки: 1 серия – 166 уд/мин; 2 серия – 168 уд/мин; 3 серия – 173 уд/мин; 4 серия – 179 уд/мин; 5 серия – 189 уд/мин. Колебания ЧСС сред от 166 до 189 уд/мин. В сериях отдыха

зафиксирована ЧСС min: 1 серия – 114 уд/мин; 2 серия – 130 уд/мин; 3 серия – 145 уд/мин; 4 серия – 182 уд/мин.

ЧСС max у спортсменов-гиревиков КМС в сериях нагрузки составила: 1 серия – 163 уд/мин; 2 серия – 167 уд/мин; 3 серия – 170 уд/мин; 4 серия – 173 уд/мин; 5 серия – 175 уд/мин. Колебания ЧСС max при нагрузке: от 163 до 175 уд/мин. Средняя ЧСС в сериях нагрузки: 1 серия – 145 уд/мин; 2 серия – 149 уд/мин; 3 серия – 151 уд/мин; 4 серия – 159 уд/мин; 5 серия – 168 уд/мин. Колебания ЧСС сред: от 145 до 168 уд/мин. В сериях отдыха зафиксирована ЧСС min: 1 серия – 77 уд/мин; 2 серия – 90 уд/мин; 3 серия – 116 уд/мин; 4 серия – 153 уд/мин. Полученные данные позволяют контролировать и оптимизировать интенсивность работы спортсмена-гиревика, индивидуализировать тренировочный процесс и уменьшать опасность перехода нагрузок за пределы возможностей.

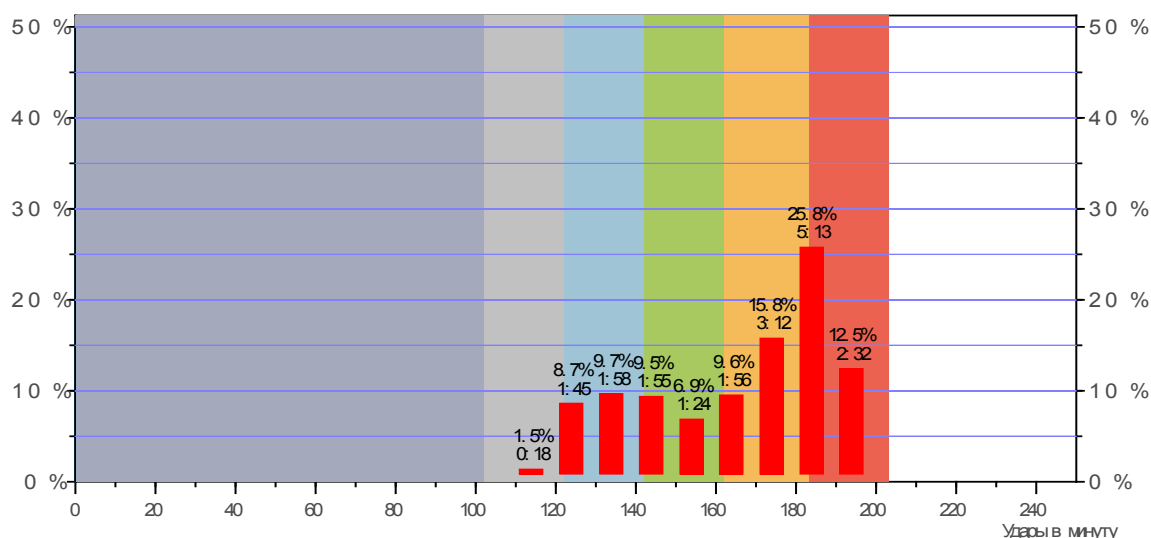
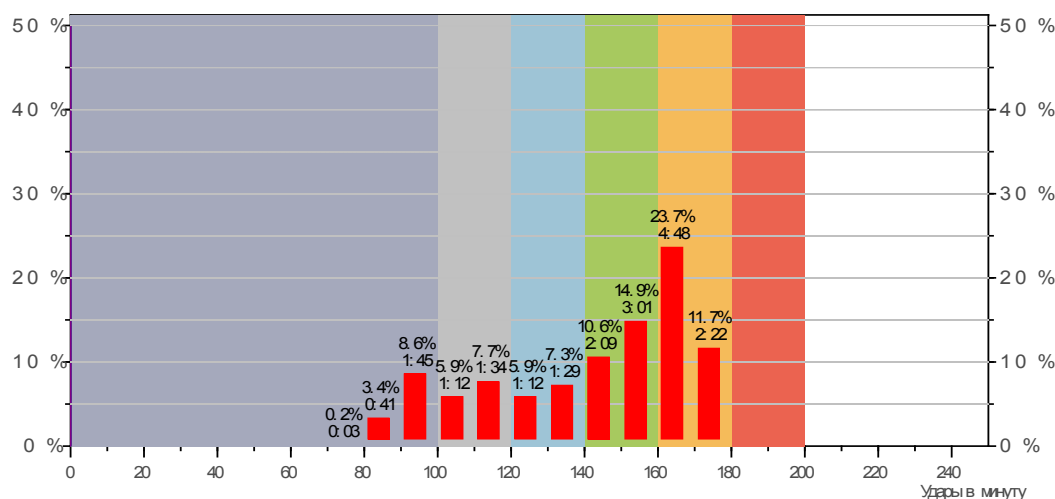


Рис. 3. Гистограмма распределения нагрузки по зонам ЧСС спортсмена-гиревика (I разряд) в условиях тренировки по методу повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха



Гистограммы (рис. 3, 4) представляют собой наиболее типичные графики распределения нагрузки среди группы спортсменов-гиревиков 1-го спортивного разряда и

группы спортсменов-гиревиков КМС, а именно, частоты сердечных сокращений в процентном соотношении по различным зонам ЧСС.



**Рис. 4. Гистограмма распределения нагрузки по зонам ЧСС спортсмена-гиревика (КМС) в условиях тренировки по методу повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха**

Согласно расчетам, проведенным ПО Polar ProTrainer 5, для спортсмена-гиревика первого спортивного разряда (рис. 3), процент времени работы в максимальной зоне ЧСС составил 29,9% (6 мин 02 сек), в умеренной зоне – 32,3% (6 мин 31 сек). Интенсивность нагрузки определена ЧСС<sub>max</sub> – 196 уд/мин, ЧСС<sub>min</sub> – 114 уд/мин, ЧСС средн. – 165 уд/мин, стандартное отклонение 22,9 уд/мин, период восстановления – 61 ударов, объем нагрузки выражен общей суммой сердечных сокращений (суммарной «энергетической стоимостью» [9]) – 3335 уд, а для спортсмена-гиревика КМС (рис.4) процент времени работы в умеренной зоне ЧСС составляет 35,3% (7 мин 09 сек), в средней – 25,5% (5 мин 10 сек). Интенсивность нагрузки определена ЧСС<sub>max</sub> – 175 уд/мин, ЧСС<sub>min</sub> – 77 уд/мин, ЧСС средн – 141 уд/мин, стандартное отклонение 27,0 уд/мин, период восстановления – 76 ударов, объем нагрузки выражен общей суммой сердечных сокращений (суммарной «энергетической стоимостью») – 2857 уд.

Как показали наблюдения, реакция организма спортсменов разной квалификации при воздействии на них нагрузки, одинаковой по объему и интенсивности, была различной. У гиревиков 1-го разряда она соответствовала совершенствованию выносливости, приближенной к соревновательным условиям (существенно больший процент времени они находились в режиме выполнения тренировочной нагрузки с максимальной мощностью, свыше 170 уд/мин). У гиревиков-КМС она не вызвала значимых тренировочных сдвигов, что позволяет говорить об индивидуальном функциональном резерве на данную нагрузку.

### Выводы

Выявлены индивидуальные особенности адаптационных реакций ССС на нагрузку путем регистрации изме-

нения ЧСС у спортсменов-гиревиков с помощью технологии Polar.

При помощи программного обеспечения Polar ProTrainer 5 данные были обработаны и получены диаграммы динамики ЧСС, гистограммы распределения нагрузки по зонам ЧСС, что дало возможность определить текущую, минимальную, среднюю и максимальную частоту сердечных сокращений в периодах работы и восстановления спортсменов-гиревиков.

Динамика тренировочного процесса по методу повторного упражнения с убывающими интервалами отдыха отличается повышение показателей ЧСС по сериям: при нагрузке ЧСС<sub>max</sub> у гиревиков КМС составила 175 уд/мин и 196 уд/мин – 1-го спортивного разряда, что соответствует заключению Э. В. Земцовского [1]: наименьшая ЧСС во время нагрузки регистрируется у спортсменов наиболее высокого класса. Сравнительный анализ гистограмм также характеризует уровень спортивной подготовки спортсменов. Время нагрузки гиревиков при ЧСС от 150 уд/мин и выше: для КМС – 10,11 мин (50,3%), а для 1-го спортивного разряда – 13,37 мин (70,6%).

Анализ ЧСС позволил оценить адекватность тренировочного процесса, его объем и интенсивность, получить информацию о гиревой тренировке с распределением по зонам ЧСС в полевых условиях, что является важным для персонификации и корректировки тренировочного процесса: 1) исключение или ограничение отдельных упражнений, к которым спортсмен недостаточно адаптирован; 2) оптимизация интервалов отдыха и нагрузки.

Исследование показало, что современные технологии оценки интенсивности тренировочной нагрузки могут с успехом применяться в гиревом спорте, т.к. их отличает информативность и возможность мониторинга ЧСС непосредственно при выполнении упражнений. Регистра-





ция пульса с помощью кардиоанализаторов успешно заменила традиционный пальпаторный способ контроля состояния организма по ЧСС.

В целом, проведенные исследования служат примером использования монитора сердечного ритма Polar RS800CX N с последующей обработкой данных

ПО Polar ProTrainer 5 для медицинской оценки влияния гиревых упражнений на человеческий организм и направлены на повышение эффективности и качества тренировочного процесса спортсменов с использованием современных информационных технологий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Земцовский Э. В. Спортивная кардиология. - СПб.: Гиппократ, 1995. - 448 с.
2. Озолин Н. Г. Настольная книга тренера: Наука побеждать. - М.: АСТ АСТРЕЛЬ, 2004. - С. 26-48.
3. Руненко С. Д., Таламбум Е. А., Ачкасов Е. Е. Исследование и оценка функционального состояния спортсменов. - М.: Профиль-2С, 2010. - 72 с.
4. Костюнин А. В. Исследование показателей частоты сердечных сокращений и энергозатрат у юных игроков занимающихся футболом и мини-футболом // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. - 2009. - № 10. - С. 93-96.
5. Physical activity assessments for health-related research / ed. by G. J. Welk. - Champaign: Human Kinetics, 2002. - 280 p.
6. Laukkanen R. M., Virtanen P. K. Heart rate monitors: state of the art // J.Sports.Sci. - 1998. - Suppl. P. - S3-7.
7. Орешников Е. В., Тихонов В.Ф., Агафонкина Т.В. Вариабильность сердечного ритма у спортсменов-гиревиков // Физиология человека. - 2009. - Т. 35, № 4. - С. 139-141.
8. Kettlebell training for musculoskeletal and cardiovascular health: a randomized controlled trial / K. Jay, D. Frisch, K. Hansen et al // Scand. J. Work Environ. Health. - 2011. - Vol. 37, N3. - P. 196-203.
9. Теория и методика физического воспитания. Т. 1. Общие основы теории и методики физического воспитания/ под общ. ред. Л. П. Матвеева, А. Д. Новикова. - М.: Физ-ра и спорт, 1976. - С.87-94.
10. Гиревой спорт в вузе: методико-практические основы учебно-тренировочного процесса / сост. А. И. Стафеев. - Ульяновск: УлГТУ, 2012. - 130 с.
11. Ромашин Ю. А. Гиревой спорт. Техника, методика обучения, тренировки и планирование // Гиревой спорт и силовые шоу-программы. - 1992. - №1. - С. 18.
12. Шепилов А. А., Климин В. П. Выносливость борцов. - М.: Физ-ра и спорт, 1979. - С. 62.
13. Волков Н. И., Зациорский В. М. Некоторые вопросы теории тренировочной нагрузки // Теория и практика физической культуры. - 1964. - №6. - С. 20-24.
14. Подготовка сильнейших бегунов мира / Ф. И. Суслов, Г. Н. Максименко, В. Г. Никитушкин и др. - Киев: Здоровья, 1990. - 208 с.
15. Захаров Е. Н., Карасев А. В., Сафонов А. А. Энциклопедия физической подготовки: Методические основы развития физических качеств. - М.: Лептос, 1994. - С. 244.
16. Грачев О. К. Физическая культура / под ред. Е. В. Харламова. - М.; Ростов н/Д: ИКЦ «МарТ», 2005. - С. 101.
17. Шаров А. В., Шутеев А. И., Сидорук Е. С. Моделирование интенсивности тренировочных нагрузок по показателям частоты сердечных сокращений // Физическое воспитание студентов творческих специальностей. - 2009. - №4. - С. 161-168.
18. Polar RS800: руководство пользователя. Polar listen to your body. - POLARELECTRO Inc., 2002. - С. 39-40.

ПОСТУПИЛА: 20.02.2013



УДК 616-053:31+616-2-022.7-[547-789-8]

Л.Ф. Долотова, В.В. Эстрин

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕЛЕНАЗЫ

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

Цель: улучшение результатов лечения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и перинатальным поражением ЦНС (ПП ЦНС), находящихся в критических состояниях, путем использования селена.

Материалы и методы: проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание применения селеназы у новорожденных с РДС и ПП ЦНС, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Обследовано 76 новорожденных детей находящихся в критическом состоянии и 30 здоровых новорожденных, составивших группу сравнения. Проведен сравнительный анализ интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты (АОС), в трех группах.

Результаты: в процессе испытания выявлено и статистически достоверно доказано, что в группе детей получавших селеназу (в дозе 10 мкг/кг/сут, внутривенно медленно, в течение 10 дней), уровень глутатионпероксидазы (GSH-Px-3) сыворотки крови увеличился в 1,3 раза (с момента поступления).

Выводы: увеличение GSH-Px-3 способствовало усилению АОС, что обеспечило в последующем, более быстрому переходу на самостоятельное дыхание (прекращению ИВЛ) и тем самым, сократило длительность пребывания в стационаре.

Ключевые слова: селен, оксидативный стресс, респираторный дистресс-синдром новорожденных.

L.F. Dolotova, V.V. Estrin

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC CRITERIA FOR OXIDATIVE STRESS OF NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND ANTIOXIDANT THERAPY WITH SELENASE®

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

Purpose: improvement of the results of treatment of the newborns with the respiratory distress syndrome (RDS) and perinatal defeat of TsNS (TsNS software), being in critical conditions, by using selenium.

Materials and methods: a randomized controlled blind clinical test of application selenase at newborns with RDS and perinatal defeat of the CNS, being on the artificial ventilation of lungs (AVL) is carried out. 76 infants being in the critical condition and 30 healthy infants, who have made group of comparison, were surveyed. During the research a comparative analysis of the intensity of processes of the lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system of protection (AOS) in 3 groups.

Results: during the test it was revealed and statistically proved that the group of children receiving selenaz(at a dose of 10 mkg / kg / day slowly intravenously within 10 days), the level of glutathione peroxidase (GSH-Px-3) serum has increased by 1.13 time (from the moment of receipt).

Summary: the increase of GSH-Px-3 promoted AOS strengthening that provided in the subsequent more rapid transition to independent breathing (IVL termination), and thus, reduce the duration of hospital stay.

Key words: selenium, oxidative stress, respiratory distress syndrome of newborns.



## Введение

Дети с респираторным дистресс-синдромом (РДС) составляют самую большую группу поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Экспериментальными исследованиями показано, что одним из основных патогенетических факторов развития РДС является усиленное образование активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) и связанное с этим перекисное окисление липидов [1, 2, 3].

В свою очередь, тяжесть течения и прогноз развития данной патологии тесно связаны с функциональным состоянием оксидантной и антиоксидантной систем [3].

Обнаружено, что у здоровых новорожденных повышены как чувствительность тканей к перекисному повреждению, так и риск оксидативного стресса из-за нарушения динамического равновесия между анти- и прооксидантами. Преобладание прооксидантов над антиоксидантами объясняет развитие так называемой “болезни свободных радикалов новорожденного” [4, 5]. Это состояние дисбаланса у новорожденных особенно важно не только из-за низкой резистентности, но из-за большого высвобождения активных форм кислорода и большего повреждения органов и тканей [3, 4].

Следует отметить, что при РДС оксидативный стресс может усиливаться проведением оксигенотерапии [3, 5]. Основным фактором такого повреждения клеток оказался кислород – тот самый кислород, который используется клетками для дыхания.

В частности, у детей находящихся на ИВЛ, кислород, поступающий в составе кислородо-воздушной смеси через респиратор, способен принимать электрон на свою внешнюю орбиталь, при этом образуются свободные радикалы и запускается механизм окислительного стресса [5]. Перекисные радикалы вступают во взаимодействие с молекулами жирных кислот, образуя высокотоксичные гидроперекиси и новый свободный радикал. Этот процесс, протекая лавинообразно, может привести к быстрому разрушению клеточных структур [3]. Поэтому эффективность этого широко используемого в клинической практике воздействия (искусственной вентиляции легких) может быть повышена при его сочетании с коррекцией системы антиоксидантной защиты организма новорожденных.

Ретроспективный анализ литературных данных установил, что процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) протекают с высокой скоростью в организме новорожденных на фоне пониженного антиоксидантного статуса [4, 6].

У новорожденных с РДС установлено развитие выраженного оксидативного стресса сразу после рождения [4], при этом оксидантный статус и ферментативная антиоксидантная система защиты изучены мало.

Выявлено, что у новорожденных имеет место относительная недостаточность антиоксидантной защиты [4, 6, 7], в частности, меньше активность глутатионпероксидазы (GSH-Px), а также низкий уровень витамина Е и таких микроэлемента, как селен (Se), медь (Cu), цинк (Zn) [8].

В последние годы пристальное внимание уделяется клиническим исследованиям в этом направлении, а также изучению исключительной роли эссенциального микроэлемента селена на организм в целом [6, 8, 9, 10]. Именно от уровня этого микроэлемента зависит, насколько анти-

оксидантная защитная система будет противостоять процессам липопероксидации в организме новорожденного ребенка.

Селен – элемент, являющийся кофактором в нескольких ферментах человеческого организма. Он проявляет свои клинические и биохимические эффекты опосредованно — через систему глутатионпероксидазных ферментов (классическая (*classical*) GPX1, гастроинтестинальная (*gastrointestinal*) GPX2, внеклеточная (*plasma*) GPX3, фосфолипидгидропероксидная (*phospholipid hydroperoxide*) GPX4), которые представляют основную группу функционально важных селенопротеинов.

Согласно экспериментальным и клиническим данным селеносодержащая глутатионпероксидаза является важным веществом для поддержания системы защиты от окислительного стресса, основная функция которой – разрушение перекиси водорода до молекул воды. Именно этот фермент является первой линией защиты от ПОЛ [6, 8, 9, 10].

Многочисленные клинические исследования показали, что пентагидрат селенита натрия – препарат «СЕЛЕНАЗА®» – может компенсировать дефицит селена и тем самым усилить активность антиоксидантной защитной системы организма за счет активации фермента глутатионпероксидазы, в состав которого входит атом селена и недостаток которого может привести к снижению активности данного показателя.

Кроме того, несмотря на огромное количество предлагаемых методов лечения РДС, летальность и число осложнений при этой патологии остается на высоком уровне и по данным различных авторов составляет от 5 до 40%.

Также необходимо отметить, что анализ литературных данных о применении селеносодержащих препаратов в неонатологии, в частности у детей с РДС и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на ИВЛ, не дал четкого представления об изученности данной проблемы, это обстоятельство и послужило основанием для проведения научных исследований по этой теме.

Цель исследования – улучшение результатов лечения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на ИВЛ, путем использования селена на основании разработки патогенетически обоснованных диагностических критериев тяжести оксидативного стресса.

## Материалы и методы

На базе реанимационного отделения ФГБУ Ростовского НИИ акушерства и педиатрии Минздрава России было проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание применения селеназы у новорожденных, находящихся в критических ситуациях.

Данное 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.

Было обследовано 76 новорожденных с респираторной патологией и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на ИВЛ, а также 30 здоровых новорожденных, родившихся в физиологическом отделении родильного дома ФГБУ «РНИИАП», составивших группу контроля (сравнения).



Контрольная группа (n=30) набиралась (с учетом одобрения ЛНЭК и предварительно полученного информированного согласия родителей) из здоровых новорожденных, родившихся в сроке гестации  $39 \pm 1$  недель, массой тела не менее 2500 г, с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов, выписанных на участок на 4-7 сутки в удовлетворительном состоянии.

Согласно дизайну исследования, все 76 новорожденных детей имели респираторную патологию, требующую проведения ИВЛ и перинатальное поражение ЦНС; находились в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, о чем мы судили по оценке шкалы Апгар (так, на 1 минуте среднее значение составило  $3,1 \pm 1,2$  балла, на 5-й минуте -  $5,2 \pm 1,1$  балла); срок гестации соответствовал 38 - 40 неделям; масса тела при рождении составила  $3500 \pm 250$  г (и не менее 2500 г); поступили в отделение реанимации на ИВЛ не позднее 28-х суток. Пациенты не включались в исследование, если имели генетическую патологию, множественные врожденные пороки развития или им применялись, до поступления в анестезиолого-реанимационное отделение (АРО), любые селенсодержащие препараты.

С момента поступления в отделение реанимации, все испытуемые были разделены на две группы. Рандомизация осуществлялась методом компьютерной программы генератора случайных чисел.

В I группу (n=36) вошли новорожденные, получавшие селеназу (Selenase \*, Biosyn). Селеназа вводилась из расчета 10 мкг/кг/сут – 1 раз/день внутривенно струйно медленно, в течение 10 дней.

Пациенты II группы (n=40) селеназу не получали. Параллельно, как было указано выше, набрана группа III контроля из здоровых новорожденных (n=30) для сравнения и суждения о течении процессов ПОЛ-АОС в норме и патологии.

Испытуемые I и II групп получали стандартную интенсивную терапию, соответствующую тяжести состояния и заболевания, принятую в реанимационном отделении. Здоровые дети из группы контроля III не получали терапию.

В нашей работе был проведен сравнительный анализ некоторых показателей, ответственных за антиоксидантную защиту и перекисное окисление липидов, у пациентов обеих групп, находящихся в критических состояниях.

Так, об антиоксидантной защите мы судили по уровню глутатионпероксидазы (GSH-Px-3) и медицинк – зависимой супероксиддисмутазы (Cu/Zn – SOD) сыворотки крови. А о процессах перекисного окисления липидов – по суммарному уровню продуктов глубокого окисления белков (AOPP) и общего количества пероксидов (OxyStat) в сыворотке крови. Все ферменты определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием соответствующих тест-систем (определение суммарного количества пероксидов – Oxystat-тестом BIOMEDICA GRUPPE (Германия); AOPP – определяли тест-системой фирмы Immundiagnostik (США); определение GSH-Px-3 – ABFRONTIER (Корея); Cu/Zn – SOD определяли тест-системой Bender MedSystems (США)).

Исследование указанных выше маркеров проводили в следующие сроки: 1) при поступлении в АРО; 2) на 4-5 сутки; 3) на 10 сутки, либо в исходе заболевания.

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

## Результаты и обсуждение

Многочисленные работы по изучению действия селена на организм в целом и отдельные органы и системы свидетельствуют о том, что этот эссенциальный микроэлемент, входящий в состав фермента глутатионпероксидазы, является составной частью антиоксидантной защитной системы клеток.

В связи с чем, при введении в организм новорожденного селеназы, мы ожидаем эффект повышения концентрации селена, либо увеличение активности селензависимых ферментов, которые, в свою очередь, могут снижать, либо сдерживать степень перекисного окисления липидов и повреждения мембран.

Следует напомнить, что референсные диапазоны сыровоточной (плазменной) глутатионпероксидазы (GSH-Px-3) колеблются в пределах  $3,5 \pm 0,3$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) [11]. Что касается нашего исследования, то для того, чтобы выяснить истинный уровень сыровоточной GSH-Px-3, а также других маркеров системы ПОЛ – АОС, нами была обследована группа здоровых новорожденных детей (забор крови производился в родильном зале из вены пуповины сразу после рождения ребенка в объеме 4 мл в строго асептических условиях). Полученные результаты, действительно, подтвердили факт пониженной активности глутатионпероксидазы. Так, уровень GSH-Px-3 в группе здоровых новорожденных составил по медиане: Me = 2, 41 мкмоль/л ( $Kv_{75\%} = 4,4$ ,  $Kv_{25\%} = 2,02$ ), а у детей испытуемых групп – 2,39 мкмоль/л ( $Kv_{75\%} = 3,5$ ,  $Kv_{25\%} = 1,3$ ).

В таблице 1 приведены изучаемые показатели, отвечающие за процессы ПОЛ-АОС, у здоровых новорожденных и у пациентов обследуемых групп.

Таблица 1.

### Маркеры ПОЛ-АОС у здоровых новорожденных и у детей исследуемых групп

| Кол-во                     | АОС                  |                    | ПОЛ              |                      |
|----------------------------|----------------------|--------------------|------------------|----------------------|
|                            | GSH-Px-3<br>мкмоль/л | Cu/Zn-SOD<br>нг/мл | AOPP<br>мкмоль/л | Oxy-Stat<br>мкмоль/л |
| Здоровые<br>(n=30)<br>Me   | 2,41                 | 524                | 813,7            | 23,45                |
| Kv <sub>75%</sub>          | 4,4                  | 855                | 1366,4           | 38,91                |
| Kv <sub>25%</sub>          | 2,02                 | 322                | 516,36           | 11,5                 |
| Дети с РДС<br>(n=76)<br>Me | 2,39                 | 400                | 786,24           | 13,32                |
| Kv <sub>75%</sub>          | 3,5                  | 654                | 1152             | 25,9                 |
| Kv <sub>25%</sub>          | 1,3                  | 253                | 460              | 6,4                  |

Из данных таблицы 1 следует, что уровень Cu/Zn – SOD сыворотки крови как здоровых, так детей с РДС, в 3,3 и 2,5 раза, соответственно, превышал верхнюю границу нормы, которая составляет 160 нг/мл [12]. Уровень AOPP в 13 и 12,5 (!) раз превысили средние нормативные показатели у взрослых (у здоровых новорожденных – 813,7 мкмоль/л, а у детей с РДС – 786,24 мкмоль/л). Напомним, что норма AOPP в сыворотке крови взрослых, составляет  $62,9 \pm 7,1$  мкмоль/л,  $p < 0,05$  [13]. Что касается OxyStat, то уровень этого показателя оказался на порядок ниже (в 2,7





и 4,8 раза), чем нижняя граница нормы у взрослых, составляющая 68,2 мкмоль/л [14], и составил 23,45 и 13,32 мкмоль/л, у здоровых и больных, соответственно. Исходя из вышеизложенного, очевидно, что у детей более уязвимым местом для свободно-радикальной атаки являются непосредственно белки, вследствие этого и происходит преобладание в организме новорожденного процессов катаболизма над анаболизмом. Низкий уровень OxyStat свидетельствует об активации антиоксидантной системы,

при которой происходит выход тканевых антиоксидантов в кровоток и при этом регистрируется максимальная концентрация Cu/Zn-SOD сыворотки крови, о которой мы упоминали выше, что обеспечивает, на какое-то время, сдерживание процессов окислительного стресса.

Ниже приведены данные об интенсивности свободнорадикальных процессов и АОС у детей I и II групп на фоне стандартной интенсивной терапии принятой в отделении и с использованием селеназы (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ПОЛ-АОС у детей I и II групп

| маркеры           | Динамика показателей |         |        | Ошибка первого рода |                |
|-------------------|----------------------|---------|--------|---------------------|----------------|
|                   | 1 сут                | 4-5 сут | 10 сут | (1-5) сут           | (1-10) сут     |
| GSH-Px-3 (I) гр   | 2,39                 | 3,025   | 3,13   | $p = 0,032140$      | $p = 0,032131$ |
| GSH-Px-3 (II) гр  | 2,39                 | 2,145   | 2,195  | $p = 0,016894$      | $p = 0,016885$ |
| Cu/Zn-SOD (I) гр  | 400                  | 234,52  | 257,18 | $p = 0,242433$      | $p = 0,242428$ |
| Cu/Zn-SOD (II) гр | 400                  | 350     | 337,38 | $p = 0,491543$      | $p = 0,491543$ |
| AOPP (I) гр       | 786,24               | 509     | 453    | $p = 0,864426$      | $p = 0,864425$ |
| AOPP (II) гр      | 786,24               | 583,17  | 509,7  | $p = 0,704652$      | $p = 0,704648$ |
| OxyStat (I) гр    | 13,32                | 24      | 24,6   | $p = 0,823319$      | $p = 0,823298$ |
| OxyStat (II) гр   | 13,32                | 25,2    | 26,44  | $p = 0,911660$      | $p = 0,911656$ |

Из данных таблицы 2 совершенно очевидно, что у пациентов I группы (n=36), получавших селеназу, к 4-5 суткам происходит статистически достоверное значительное повышение (в 1,3 раза) ( $p < 0,05$ ) активности GSH-Px-3, а к концу 10 суток активность GSH-Px-3 практически приближается к нижней границе нормы.

Во II группе (n=40), к 4-5 суткам наблюдается статистически достоверный резкий спад активности GSH-Px-3 до 2,145 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), и хотя к концу 10 суток отмечается некоторое повышение активности этого фермента до 2,195 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), в сравнении с показателями GSH-Px-3 при поступлении, происходит еще более значительное снижение активности последней. Скорее всего, у этих детей на фоне физиологически низкой активности GSH-Px-3, происходит быстрое истощение антиоксидантных ферментативных систем и сдвиг равновесия в сторону преобладания процессов перекисного окисления липидов.

Изучая динамику уровня Cu/Zn-SOD и AOPP в сыворотке крови, отмечено их снижение в обеих исследуемых группах, однако в I группе, это снижение происходило в 2 и 1,7 раза быстрее (соответственно), чем во II группе, но статистической достоверности этих фактов обнаружено не было.

Что касается, суммарного уровня пероксидов, то на фоне введения селеназы нами не было замечено какого-то глобального изменения со стороны OxyStat, скорее наоборот, у детей II группы суммарный уровень перекисей прогрессивно возрос почти в 2 раза (с момента поступления), а в I группе всего лишь в 1,8 раз, однако статистического подтверждения достоверности результатов получено не было.

Кроме того, в ходе исследования нами доказано, что введение селеназы достоверно снижает длительность проводимой ИВЛ и продолжительность госпитализации (таблица 3).

Таблица 3

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 |



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

Из данных таблицы 3 следует, что в группе детей, получавших селеназу ( $n=36$ ), длительность пребывания на ИВЛ составила  $4,6 \pm 0,82$  дня ( $p < 0,05$ ), что в 1,6 раза меньше, чем в группе без применения селеназы, составившей  $7,4 \pm 1,38$  дней ( $p < 0,05$ ).

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

Таким образом, анализ полученных результатов испытания позволил нам оценить и подтвердить эффективность и безопасность использования селеназы у новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом и перинатальным поражением ЦНС.

### Выводы

1. Установлено, что у новорожденных действительно отмечается относительная недостаточность антиоксидантных ферментов, в частности глутатионпероксидазы сыворотки крови (у здоровых новорожденных уровень GSH-Px-3 составил  $2,41$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), у детей с респираторной патологией и перинатальным поражением ЦНС –  $2,39$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), при норме  $3,2 - 3,8$  мкмоль/л).

2. Доказано, что при введении селеназы в дозе  $10$  мкг/кг/сут происходит статистически значимое достоверное

повышение уровня GSH-Px-3 в 1,3 раза, который составляет  $3,13$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), однако эти показатели не достигают нижней границы нормы. Вследствие чего, чтобы добиться желаемого результата (достигнуть нижней границы нормы), по нашему мнению, необходимо либо увеличить дозу вводимого препарата (предположительно до  $15$  мкг/кг/сут), либо увеличить длительность введения селеназы до  $15 - 20$  дней.

3. Установлено, что процессы перекисного окисления липидов в организме как здоровых, так и детей с РДС, протекают с высокой интенсивностью, о чем свидетельствует высочайший уровень продуктов глубокого окисления белков АОРР =  $786,24$  мкмоль/л, превышающий в 12,5 раз (!) среднее значение референсного диапазона. На фоне введения селеназы происходит снижение уровня АОРР (в 1,7 раз) быстрее, чем без нее, однако статистической достоверности этого факта получено не было.

Выявлено, что уровень Cu/Zn-SOD сыворотки крови, как у здоровых, так и у детей с РДС, в 3,3 и 2,5 раза превышает верхнюю границу нормы и составляет  $524$  и  $400$  нг/мл соответственно. По нашему мнению, это происходит компенсаторно, и до какого-то момента обеспечивает сдерживание процессов окислительного стресса. При введении селеназы уровень Cu/Zn-SOD снижается в 1,5 раза быстрее, хотя статистической достоверности этого факта получено не было.

Доказано, что на фоне введения селеназы статистически достоверно снижается длительность проводимой ИВЛ в 1,6 раз ( $p < 0,05$ ), а также длительность госпитализации в 1,36 ( $p < 0,05$ ).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н. и др. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях. // Вестн. Интенсив. Тер. – 2002. № 4. – С. 4-7.
2. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: Добро и зло // Соросовский Образовательный Журнал. – 1996. - № 3. - С. 2-10.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в живых системах / Ю.А. Владимиров, О.А. Азизова, А.И. Деев с соавт. // Итоги науки и техники. – 2000. - Т. 29. - С. 151-167.
4. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т. II. – 3-е изд., исправл. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 640 с.
5. Chugh SN, Jain S, Agrawal N, Sharma A. Evaluation of oxidative stress before and after haemodialysis in chronic renal failure. J Assoc Physicians India. 2000; 48(10):981-4.
6. Daniels L., Gibson R., Simmer K. Selenium status of preterm infants: the effect of postnatal age and method of feeding. Acta Paediatr. 1997. 86:281-288.
7. Дубина Е.Е. Некоторые особенности функционирования ферментной антиоксидантной защиты плазмы крови человека / Е.Е. Дубина // Биохимия. – 2005. - № 2. - С. 3-18.
8. 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.
9. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии – М.: «АЛЕВ-В», 2001. - 272 с.
10. Forceville X., Vitoux D., Gauzit R. et al. Selenium, system immune response syndrome, sepsis and outcome in critically ill patients // Crit. Care Med. 1998. - Vol. 26. P. 1536-1544.
11. Bierl C, Voetsch B, Jin Richard C., Handy D.E. and Loscalzo J. Determinants of Human Plasma Glutathione Peroxidase (GPx-3) Expression. // J Biol.Chem. - 2004. – 279. - 26839-26845.
12. Cutler R.G., Rodriguez H. Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging: Advances in Basic Science. // MHTML. 2003. - 1523 vol.
13. Соловьева Э.Ю. Хроническая ишемия и окислительный стресс. Клинико- патогенетические и прогностические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М: 2009. – 276с.
14. Attila P, Botond C, Eszter G, et al. Effect of oxidative stress in hemodialysed patients. [http://www.ifcc.org/media/70145/eJIFCC\\_v22\\_02\\_02.pdf](http://www.ifcc.org/media/70145/eJIFCC_v22_02_02.pdf). (дата обращения: 12.03.2013).

ПОСТУПИЛА: 13.03.2013



З.М. Еникеева<sup>1</sup>, Э.Н. Ахмадеева<sup>1</sup>, Р.Ф. Агзамова<sup>2</sup>

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Бакирский государственный медицинский университет  
Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

<sup>2</sup>Республиканская детская клиническая больница  
Россия, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. E-mail: agzamovarezida@mail.ru.

Цель: оценка особенностей клинического течения и осложнений геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей при различной степени тяжести острого повреждения почек.

Материалы и методы: Обследованы 220 детей с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Проведена комплексная оценка функционального состояния почек с применением клинко-лабораторных методов исследования.

Результаты: Установлены особенности клинического проявления заболевания в различные периоды течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, развитие острого повреждения почек тяжелой степени у 24,5%, среднетяжелой - у 40%, легкой степени - у 35,5%, возможность возникновения угрожаемых для жизни осложнений у детей в олигоанурической стадии острого повреждения почек тяжелой степени.

Выводы: ГЛПС у детей имеет циклическое течение, осложняется развитием острого повреждения почек к концу лихорадочного периода. Развитие инфекционно-токсического шока, ДВС-синдрома, отека головного мозга с дислокационным синдромом могут привести к летальному исходу.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, дети, клиника, осложнения.

Z.M. Enikeeva<sup>1</sup>, E.N. Akhmadeeva<sup>1</sup>, R.F. Agzamova<sup>2</sup>

## CLINICAL COURSE, COMPLICATIONS OF THE HEMORRHAGIC FEVER IN CHILDREN WITH RENAL SYNDROME

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University  
3 Lenin Street, Ufa 450000, Russia.

<sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital  
98 Stepana Kuvyukina st., Ufa, 450106, Russia. E-mail: agzamovarezida@mail.ru

Purpose: evaluation of the peculiarities of clinical course and complications of hemorrhagic fever with renal syndrome in children with various degrees of severity of acute renal injury.

Materials and Methods: 220 children with hemorrhagic fever with renal syndrome were examined. The complex estimation of renal functions with using clinical and laboratory methods was made.

Results: The peculiarities of the clinical manifestation of the disease in various periods of a course of hemorrhagic fever with renal syndrome, development of acute renal injury: severe in 24.5%, moderate in 40%, mild in 35.5%, the possibility of life-threatening complications in children in oligo-anuricheskoy phase of severe acute kidney injury were established.

Summary: Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in children has a cyclic clinical course, complicated by the development of acute kidney injury by the end of the feverish period. The development of infectious-toxic shock, disseminated intravascular coagulation (DIC), cerebral edema with dislocation syndrome can lead to fatal outcome.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, children, clinic, complications.



### Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) - инфекционное заболевание вирусной этиологии, распространенное в различных районах земного шара. Республика Башкортостан относится к одному из наиболее активных эндемических очагов инфекции, занимает первое место по заболеваемости ГЛПС в России [1]. Ежегодно в Республике Башкортостан заболевают в среднем до 2500 человек, среди которых 36% составляли дети [2]. По мнению Н.А. Забродина и соавт. [3], наиболее поражаемый геморрагической лихорадкой с почечным синдромом возраст - 20-49 лет. Дети в возрасте до 14 лет в эпидемиологический процесс вовлекаются неактивно, на их долю приходится 4,1% от общего числа заболевших. Течение ГЛПС отличается возникновением значительных эпидемических вспышек, тяжестью клинического течения с опасными для жизни осложнениями, связанными с почечной патологией, такими как инфекционно-токсический шок, геморрагический синдром [4]. У детей одним из тяжелых осложнений ГЛПС является развитие острой почечной недостаточности [5].

Цель исследования - оценка особенностей клинического течения и осложнений геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей при различной степени тяжести острого повреждения почек.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 220 детей в возрасте 3-18 лет с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Диагноз был верифицирован на основании эпидемиологического анамнеза, периодичности течения болезни, сопровождающейся поражением почек, и лабораторного подтверждения определением нарастания титра Ig G в парных сыворотках больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) или методом флуоресцирующих антител (МФА) при нарастании титра специфических антител в 4 и более раз. Группу сравнения составили 50 детей с острым гломерулонефритом, осложненным почечной недостаточностью острого периода. Лабораторные исследования включали повторные анализы мочи, клинический и биохимический анализы крови (аппарат Olympus AU 400). Состояние гемостаза исследовали на коагулометре STA Comptact. Клубочковую фильтрацию почек оценивали по показателям клиренса эндогенного креатинина или пробы Шварца, концентрационную функцию почек - по результатам относительной плотности мочи в пробе Зимницкого. Инструментальные исследования включали ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и органов брюшной полости, доплерографию почек (ESAOTE Mylab 70), электрокардиографию YE mac «1200, ST», показания эхокардиографии (ЕКО-7 «Medicon»), фиброэзофагогастродуоденоскопию (Olympus Giv N180). Степень тяжести острого повреждения почек (ОПП) у детей с ГЛПС оценивалась согласно практическим клиническим рекомендациям KDIGO в соответствии с критериями RIFLE и AKIN [6,7]: I стадия ОПП - повышение уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходными показателями в 1,5-1,9 раза (или больше нормальных показателей на 26,5 мкмоль/л), объем выделяемой мочи в течение 6-12 часов - менее 0,5 мл/кг/час; II стадия ОПП - повышение содержания креатинина в сыворотке крови в 2-2,5 раза выше исходного, объем выделяемой мочи в течение 12 часов - менее 0,5 мл/кг/час; III стадия - показатели кре-

атинина сыворотки крови выше исходного в 3 раза (или выше 353 мкмоль/л), объем выделяемой мочи в течение 24 часов - менее 0,3 мл/кг/час, или анурия более 12 часов. Результаты исследования были обработаны с применением стандартного пакета программы STATISTICA version 6.0 (США). Определялись основные вероятностные показатели: среднее квадратическое отклонение, доверительный интервал по критерию Стьюдента, коэффициенты корреляции между основными параметрами.

### Результаты

Большинство детей были госпитализированы к концу лихорадочного периода с симптомами нарастающей почечной недостаточности: 15 (6,8%) с предположительным диагнозом: острый гломерулонефрит, 205 (93,2%) с диагнозом ГЛПС. Наиболее частыми симптомами являлись боли в животе, поясничной области, многократная рвота, снижение диуреза. Изменения в анализах мочи проявлялись протеинурией (1,0 - 5,5 г/л), гематурией (эритроциты в большом количестве). Острое повреждение почек (ОПП) у 54 (24,5%) из 220 детей было расценено как тяжелая степень, у 88 (40 %) - средне-тяжелая, у 78 (35,5%) - легкая. Лихорадочный период заболевания при легкой степени ОПП у детей с ГЛПС продолжался в течение  $3,1 \pm 0,5$  суток. К концу лихорадочного периода наблюдалось появление болей в животе и поясничной области, рвоты до 1-2 раз в день, сухость кожных покровов и слизистых. Геморрагический синдром отмечался у 5 (6,4%) детей в виде петехиальных высыпаний на коже, у 2 (2,6%) - носового кровотечения. Наблюдалось статистически достоверное снижение количества тромбоцитов ( $p < 0.001$ ), по сравнению с показателями детей контрольной группы (табл.1), однако в гемостазиограмме сохранялись резко выраженные признаки гиперкоагуляции (табл. 2).

При среднетяжелой степени ОПП длительность лихорадочного периода была более продолжительной ( $4,5 \pm 0,4$  суток), чем у детей с легкой степенью ( $p > 0,05$ ). К концу лихорадочного периода у детей наблюдалось ухудшение состояния, проявлявшееся сильными болями в животе и поясничной области, многократной рвотой, головными болями, петехиальными высыпаниями на верхней трети грудной клетки, единичными экхимозами на коже, гиперемией щек, сухостью кожных покровов и слизистых. У 5 (5,7%) детей отмечались кровоизлияния в склеру глаз, у 83 (94,3%) - инъекция сосудов склер. Количество тромбоцитов было снижено. Олигурия сохранялась в течение 2-3 суток, суточный объем мочи составлял  $250 \pm 15$  мл, анурия наблюдалась в течение 12-24 часов. Склонность к гипотонии отмечалась у 13 (14,8%) больных. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись брадиаритмией у 18 (20,4%) детей. Уровень мочевины и креатинина статистически достоверно превышал их уровень у здоровых детей ( $p < 0,001$ ). У детей с тяжелой степенью ОПП средняя длительность лихорадочного периода составляла  $7,8 \pm 0,7$  суток, у отдельных больных продолжалась 9-10 суток, температура тела доходила до  $40,8$  °С. В период снижения температуры отмечались нарастание симптомов интоксикации, усиление головных и мышечных болей, появление многократной рвоты, сильных болей в животе, симулирующих картину острого живота (у 7, 12,7%). Нарушение сознания (сопор) наблюдалось у 6 (10,9%) детей. У 5 (9,09%) из 54 детей с тяжелой степенью





Таблица 1

Средние показатели тромбоцитов ( $10^9/\text{л}$ ) в крови у детей с ГЛПС

| Период болезни   | Степень тяжести ОПП  |                        |                      | Контрольная группа<br>n=50 |
|------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
|                  | Тяжелая<br>n=54      | Средне-тяжелая<br>n=88 | Легкая<br>n=78       |                            |
| Лихорадочный     | $407 \pm 3,1^{***}$  | $428 \pm 7,3^{***}$    | $455 \pm 10,2^{***}$ | $305 \pm 13,81$            |
| Олигоанурический | $170 \pm 10,4^{***}$ | $195 \pm 8,1^{***}$    | $202 \pm 15,1^{***}$ |                            |
| Полиурический    | $285 \pm 21,5$       | $290 \pm 13,4$         | $295 \pm 12,7$       |                            |

Сравнение показателей тромбоцитов в крови в различные периоды заболевания с показателями детей контрольной группы:  
\*\*\*  $p < 0,001$

Гипотония наблюдалась у 5 (6,4%) детей с легкой степенью ОПП, снижение суточного диуреза ( $320 \pm 20$  мл) у 100%, у 6 (7,7%) из них – анурия в течение 8-15 часов.

Таблица 2

Средние показатели гемостазиограммы у детей с ГЛПС  
в начале олигоанурического периода

| Показатели               | Степень тяжести ОПП    |                         |                     | Контрольная группа<br>n=50 |
|--------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------------|
|                          | Тяжелая,<br>n=54       | Средне тяжелая,<br>n=88 | Легкая,<br>n=78     |                            |
| АВР, сек                 | $45,8 \pm 0,25^{***}$  | $49,8 \pm 0,3^{**}$     | $51,2 \pm 0,15^*$   | $52,5 \pm 0,5$             |
| Индекс АПТВ              | $1,18 \pm 0,02^{***}$  | $1,09 \pm 0,015^{**}$   | $0,98 \pm 0,02$     | $0,95 \pm 0,03$            |
| Протромбиновый индекс, % | $106 \pm 0,8^{***}$    | $102 \pm 0,4^{**}$      | $99 \pm 0,3^{**}$   | $95 \pm 0,03$              |
| Фибриноген, г/л          | $6,16 \pm 0,4^{***}$   | $5,2 \pm 0,25^{***}$    | $4,6 \pm 0,14^{**}$ | $3,0 \pm 0,3$              |
| РФМК, г/л                | $6,85 \pm 0,25^{***}$  | $6,1 \pm 0,12^{***}$    | $5,2 \pm 0,15^{**}$ | $3,2 \pm 0,1$              |
| Протеин С, %             | $175,5 \pm 12,2^{***}$ | $168,8 \pm 11,5^{**}$   | $135,2 \pm 10,0$    | $105,3 \pm 10,1$           |
| Антитромбин III, %       | $96,5 \pm 2,7$         | $97,8 \pm 2,7$          | $98,5 \pm 1,5$      | $100,0 \pm 5,0$            |

Сравнение показателей гемостазиограммы детей с ГЛПС и контрольной группы:  
\*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$

Уровень мочевины и креатинина статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) превышал показатели детей контрольной группы, был ниже их показателей у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью ОПП (табл. 3).

Таблица 3

Гематологические показатели ( $M \pm m$ ) у детей с ГЛПС  
в олигоанурической стадии острого повреждения почек

| Показатели            | Степень тяжести ОПП (n=220) |                         |                      | Контрольная группа<br>(n=50) |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------------|
|                       | Тяжелая (n=54)              | Среднетяжелая<br>(n=88) | Легкая<br>(n=78)     |                              |
| Мочевина,<br>ммоль/л  | $35 \pm 0,78^{***}$         | $23 \pm 0,23^{***}$     | $14,8 \pm 0,5^{***}$ | $5,41 \pm 0,34$              |
| Креатинин<br>мкмоль/л | $587 \pm 5,25^{***}$        | $326 \pm 4,13^{***}$    | $213 \pm 3,21^{***}$ | $78,5 \pm 5,38$              |
| Калий ммоль/л         | $3,58 \pm 0,27^{**}$        | $4,45 \pm 0,27$         | $5,3 \pm 0,27^*$     | $4,72 \pm 0,27$              |
| Натрий ммоль/л        | $128,3 \pm 3,21^*$          | $134,5 \pm 3,6$         | $136,7 \pm 4,5$      | $139,3 \pm 3,11$             |

Сравнение гематологических показателей детей с ГЛПС и контрольной группы: \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$



ОПП развился инфекционно-токсический шок, у одного (1,8%) - подкапсульный разрыв почки. Геморрагический синдром наряду с кожными геморрагиями (петехии, экхимозы), проявлялся обильными кровоизлияниями в склеру глаз - у 9 (16,4%), носовыми кровотечениями - у 10 (18,2%), гематомой в верхней трети бедра - у 3 (5,4%) детей. В начале периода олигоанурии отмечались признаки гиперкоагуляции, а на 3-4 день от начала анурии уровень фибриногена ( $2,1 \pm 0,2$  г/л) и протромбинового комплекса ( $82,5 \pm 0,27\%$ ) снижался с нарастанием показателей растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) -  $7,2 \pm 0,23$  г/л и активированного времени рекальцификации (ABP) -  $65,8 \pm 1,17$  сек. Анурия продолжалась в течение 3-5 суток. Проявления ОПП у детей с ГЛПС отличались от острого гломерулонефрита быстрым нарастанием показателей мочевины (с почасовым приростом более  $0,5-1,5$  ммоль/л), креатинина более 5-10 мкмоль/л. час. Уровень мочевины у отдельных больных достигал  $45,8 \pm 2,6$  ммоль/л, креатинина -  $875 \pm 7$  мкмоль/л. У большинства детей с ГЛПС и острым повреждением почек тяжелой степени (89,1%) отмечалось снижение уровня калия сыворотки крови до  $2,58 \pm 0,27$  ммоль/л и склонность к гипонатриемии ( $128,3 \pm 3,21$  ммоль/л). Имелась тесная обратная корреляция уровня калия и натрия сыворотки крови с частотой рвоты ( $r = -0,57$  и  $r = -0,46$  соответственно). Небольшие отеки выявлялись у 7 (12,7%), повышении АД - у 5 (9,1%), склонность к гипотонии - у 43 (78,2%), изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись в виде бради- или тахикардии у всех детей.

Из 220 умерли 3 ребенка с ГЛПС, осложненной острым повреждением почек тяжелой степени в олигоанурическом периоде болезни. Летальность составила 1,36%. Возраст больных 5, 9, 13 лет, один умер в первый день поступления в стационар, двое - на 2, 5 день. Причины летальности: инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, отек головного мозга, дислокационный синдром, полиорганная недостаточность.

Длительность полиурического периода составила при легкой степени ОПП -  $13 \pm 1,5$ , при среднетяжелой -  $17 \pm 2,5$ , при тяжелой степени -  $21 \pm 2$  дня. Максимальное количество мочи в период полиурии достигало при легкой степени ОПП -  $3,75 \pm 0,25$  л. средне-тяжелой -  $4,25 \pm 0,15$  л., тяжелой степени -  $6,75 \pm 0,25$  л. У отдельных больных с ОПП тяжелой степени суточный диурез составлял  $8,5 \pm 0,5$  л. В начале периода полиурии сохранялись повышенные показатели мочевины (в пределах 9-18 ммоль/л) и креатинина ( $95-205$  мкмоль/л) сыворотки крови. На более высокие показатели мочевины и креатинина отмечались у больных с тяжелой степенью ОПП. Нормализация показателей мочевины наступила при легкой степени ОПП - на 3-6 день, при среднетяжелой степени - на 7-8 день, при тяжелой - на 9-10 день от начала полиурии. В стадии полиурии у большинства детей с ГЛПС отмечалось уменьшение частоты и интенсивности болей в животе, прекращение рвоты, лишь у 37 (1,6%) из 220 детей сохранялись боли в эпигастальной области. При ФЭГДС у 19 (51,3%) из 37 детей был обнаружен эрозивный гастрит, фолликулярный бульбит, у 18 (48,7%) детей - катаральные изменения слизистой оболочки желудка. Одной из особенностей ГЛПС у детей являлось сохранение ускоренной СОЭ в течение длительного периода. У детей с легкой степенью ОПП СОЭ нормализовалось через 2-3 недели от начала полиурии, при среднетяжелой степе-

ни - через 1-2 месяца, при тяжелой степени - через 3-4 месяца. У 16,6% больных с тяжелой степенью ОПП нормализация СОЭ наступила лишь через 6 месяцев. На фоне полиурии наблюдалась нормализация мочевого осадка у большинства детей. Однако у 22,4% детей со среднетяжелой и у 52,3% с тяжелой степенью ОПП выявлялась микропротеинурия ( $0,066 - 0,99$  г/л), гематурия ( $25-50$  мк/л), повышенная экскреция солей.

### Обсуждение

Полученные результаты исследования 220 госпитализированных детей свидетельствуют, что ГЛПС протекает циклично, нередко осложняется острым повреждением почек. Ухудшение состояния ребенка наступает к концу лихорадочного периода, параллельно со снижением температуры, появляются боли в животе, поясничной области, многократная рвота, головные боли, нарастают симптомы интоксикации, снижение диуреза, поражение почек. Степень тяжести ОПП с ГЛПС (легкая у 35,5%, среднетяжелая - у 40%, тяжелая - 24,5%) отличается выраженностью клинических проявлений (общей интоксикационный, геморрагический, болевой, диспептический), изменениями лабораторных показателей (повышение уровня мочевины, креатинина крови, дисэлектролитемия), продолжительностью различных периодов заболевания - лихорадочный, олигоанурический, полиурический, восстановительный. У детей с тяжелой степенью ОПП в олигоанурическом периоде тяжелые осложнения, проявляющиеся в виде инфекционно-токсического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), отека головного мозга, дислокационного синдрома, полиорганной недостаточности, могут явиться причиной летального исхода. Летальность среди наблюдаемых нами больных с ГЛПС составила 1,36%. Причинами летальности явились инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, отек головного мозга с дислокационным синдромом, полиорганная недостаточность. Развитие геморрагического синдрома в олигоанурическом периоде у больных ГЛПС связано с тромбоцитопенией и нарушением состояния гемокоагуляции. У больных с тяжелой степенью ОПП нередко наблюдается развитие ДВС-синдрома, о чем свидетельствуют тромбоцитопения, изменения гемостазиограммы, проявляющиеся гиперкоагуляцией в начале периода олигурии, с переходом в стадию гипокоагуляции и повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов на 3-4 день от начала олигоанурического периода.

Длительность восстановительного периода зависит от степени тяжести острого повреждения почек. Сохранение ускоренной СОЭ и изменений в анализах мочи свидетельствует об активности почечного процесса. Л.Т. Пименов с соавт. [8] также указывают на длительное сохранение признаков почечного поражения у большинства реконвалесцентов ГЛПС со снижением почечного функционального резерва у 56,9% из них через 2 месяца. При сохранении болевого абдоминального синдрома у реконвалесцентов ГЛПС необходимо проведение ФЭГДС для уточнения характера изменений слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки и назначения реабилитационных мероприятий.



### Выводы

ГЛПС у детей имеет циклическое течение, осложняется развитием острого повреждения почек к концу лихорадочного периода

Тяжелые осложнения у детей с ГЛПС возникают в олигоанурическом периоде, проявляются общесистемными, геморрагическими синдромами. Развитие

инфекционно-токсического шока, ДВС-синдрома, отека головного мозга с дислокационным синдромом могут привести к летальному исходу.

В связи с длительным восстановительным периодом после острого повреждения почек требуется длительное диспансерное наблюдение за реконвалесцентами ГЛПС с проведением реабилитационных мероприятий.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Загидуллин И.М., Загидуллин Ш.З., Ожгихин С.Н. [и др.] Некоторые эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Башкортостан // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник научных трудов. – Уфа, 2010. – С. 133-135.
2. Авзалетдинова А.Р. Эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в г. Уфе // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Уфа, 2006. – С. 157-160.
3. Забродин Н.А., Горева Е.С., Санников В.П. [и др.] Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Удмуртской Республике, история изучения, эпидемиология и профилактика // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Уфа, 2006. – С. 33-39.
4. Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Уфа, 2006. – С. 4-14.
5. Галиева Г.М., Еникеева З.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан // Здравоохранение и социальное развитие Башкортостана. – 2009. – Спецвыпуск. – С. 87-89.
6. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии // Клиническая нефрология. – 2009. – №1. – С. 11-15.
7. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis // Crit Care. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. R73.
8. Пименов Л.Т., Дударев М.В., Васильев М.Ю. Возможности формирования хронической болезни почек в исходе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 63-65.

ПОСТУПИЛА: 15.03.2013



УДК 616.5-097-08:616.379-008.64

**Н.С. Ильяшенко, О.А. Сидоренко, Л.П. Сизякина****КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ  
ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ***Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра кожных и венерических болезней №1**Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: neonilla84@yandex.ru*

**Цель:** изучение клинической микологической и иммунологической терапии микозов гладкой кожи у больных сахарным диабетом 2 типа, а также оценка особенностей кровоснабжения пораженных микозом участков кожи.

**Материалы и методы:** возбудитель микоза определялся микроскопией. Особенности кровоснабжения определяли методом инфракрасной термографии. Исследование иммунного статуса проводилось на проточном цитофлуориметре. Озонотерапия применялась в виде внутривенных капельных инфузий.

**Результаты:** У больных сахарным диабетом были выявлены изменения в иммунном статусе и недостаточность кровоснабжения пораженных микозом участков кожи. Группа пациентов, получавшая сочетанную терапию с озоном, достигла клинического эффекта в более ранние сроки.

**Заключение:** Выявлено, что озонотерапия оказывает влияние как на улучшение кровоснабжения пораженных участков микозом кожи, так и на параметры иммунного статуса пациентов.

**Ключевые слова:** микоз, сахарный диабет, озон.

**N.S. Ilyashenko, O.A. Sidorenko, L.P. Sizyakina****INTEGRATIVE APPROACH TO THERAPY  
OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2  
COMPLICATED BY MYCOTIC INFECTION***Rostov State Medical University**Department of Skin and Venereal Diseases №1**29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: neonilla84@yandex.ru*

**Purpose:** investigation of clinical mycological and immunological dermatomycosis therapy of patients with diabetes mellitus type 2. Blood supply characteristics study of mycotic skin areas.

**Materials and methods:** Mycotic activator was detected by microscopic evaluation. Flow cytofluorometer was used for immunological status analysis. Ozone therapy was administered by means of endovenous drop infusion.

**Results:** shifts in immunological status and inefficiency of mycotic skin areas blood supply were diagnosed for the patients with diabetes mellitus type 2. Clinical effect was achieved earlier for the group of patients received combined therapy with ozone.

**Summary:** It is shown that ozone therapy influences not only on improvement of blood supply of mycotic skin areas but also on characteristics of immunological status.

**Keywords:** mycosis, diabetes mellitus, ozone.





## Введение

По статистике ВОЗ, сахарным диабетом страдает 1–2% населения нашей страны. [1]. Сахарный диабет характеризуется абсолютной или относительной недостаточностью инсулина в организме, что вызывает нарушение углеводного и других видов обмена. Как известно, у больных сахарным диабетом имеется определенный гормональный дисбаланс, гиперкалиемия, нарушение липидного обмена (ожирение), снижение функции гранулоцитов, гликолиз различных белков, тканевая гипоксия, расстройство системы гемостаза, иммунные нарушения (в том числе аутоиммунные процессы), а также микро- и макрососудистые осложнения, такие как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, гангрена нижних конечностей и др. [2]. Сахарный диабет чаще, чем другие эндокринопатии, сопровождается патологией кожи. Характерные для него дерматозы делят на три группы:

1. Дерматозы, возникающие вследствие нарушения защитной функции кожи - микозы, пиодермии.

2. Дерматозы, связанные с нарушением обмена веществ - генерализованный или локализованный зуд, ксантомы (в результате гиперлипотеинемии), диабетический ксероз, гипертрихоз лопаточной области.

3. Дерматозы вследствие сосудистых нарушений (макро- и микроангиопатий): претибиальные атрофические пигментные пятна, гангрена (часто в результате бактериального инфицирования микозов стоп), липоидный некробиоз, *rubeosis diabetica* (хроническая эритема лица), *bullosis idiopathica diabetorum* (серозные пузыри на голених, стопах), липодистрофия (в зонах инъекций инсулина) [3].

Для пациентов с сахарным диабетом микоз кожи представляет серьезную опасность и требует незамедлительного лечения. Даже незначительные повреждения кожи, обусловленные микозом, служат входными воротами для патогенных бактерий, что при диабете ведет к развитию глубокой инфекции мягких тканей, развитию синдрома диабетической стопы, которая нередко заканчивается ампутацией [4]. Лечение больных сахарным диабетом, осложненным микозом кожи, должно быть комплексным с учетом наличия у них нарушений в виде ангио и полинейропатии, которые способствуют торпидному течению грибковой патологии и снижают эффективность проводимой терапии [5].

Лечение грибковой инфекции у больных сахарным диабетом имеет некоторые особенности:

1. При нарушении обменных процессов, осложнениях сахарного диабета и наличии многочисленных сопутствующих заболеваний у большинства больных, особенно у лиц пожилого возраста, противогрибковый препарат должен быть не только высокоэффективным, но и безопасным, предпочтительно местного действия.

2. При длительном хроническом течении заболевания необходимо применять продолжительную схему лечения в адекватных разовых и курсовых дозах.

3. После проведения основного курса лечения больные должны оставаться на диспансерном учете, при этом не исключаются профилактические курсы лечения местными антимикотиками.

С учетом вышеизложенных требований и результатов проведенного культурального исследования препаратом выбора стал сертоконазол (2% крем «Залаин»), хорошо

зарекомендовавший себя при мультицентровых исследованиях в Германии, Польше [6,7]. Сертоконазол оказывает выраженное фунгицидное действие на дерматофиты и дает фунгицидный и/или фунгистатический эффект на многие дрожжеподобные, плесневые и диморфные грибы, которые иногда вызывают микоз самостоятельно или в составе микст-инфекции [8,9]. Немаловажным его преимуществом является то, что он в высокой концентрации накапливается в роговом слое эпидермиса и остается там длительное время даже после отмены [10]. Учитывая то, что мы лечили микоз у больных, страдающих сахарным диабетом, кроме эффективности и широты спектра действия нас интересовала также безопасность препарата. По данным литературы и на собственном клиническом опыте мы убедились в том, что сертоконазол обладает минимальным риском развития побочных реакций, нежелательных отрицательных воздействий на печень, почки и желудочно-кишечный тракт. [11]

Комплексный подход к терапии микозов кожи у пациентов с сахарным диабетом основывался на имеющихся у них сосудистых нарушениях, являющихся благоприятным фоном для хронизации грибковой инфекции. Предпочтение отдавалось эффективным немедикаментозным методам лечения и профилактики осложненного сахарного диабета, которые не имеют нежелательных побочных действий, не вызывают аллергии, с минимумом противопоказаний, а также имеют низкую себестоимость. Вышеперечисленным требованиям соответствует метод озонотерапии. Основные биологические эффекты озона объясняются образованием различных продуктов озонлиза (озонидов), которые, обладая биологической активностью, способны за счет триггерного механизма запускать каскады биохимических процессов, корригирующих патологические нарушения. Используются следующие способы введения озона: в/в введение озонированного физиологического раствора (ОФР), большая аутогеомоозонотерапия (БАГОТ), ректальные инсуффляции озона-кислородной смеси (ОКС).

Установленные многоцентровыми исследованиями механизмы действия озона:

- повышение проницаемости клеточных мембран для глюкозы;
- восстановление энергетической функции углеводов и снижение энергетического голода тканей.
- подавление глюконеогенеза.
- ликвидация гипоксии тканей.
- улучшение реологических свойств крови и повышение активности антиоксидантной системы организма, а также клеточноопосредованное иммунокорригирующее действие.
- предупреждение осложнений сахарного диабета.[12]

Цель работы - изучение клинической, микологической и иммунологической эффективности терапии микозов гладкой кожи у больных сахарным диабетом 2 типа при применении 2% крема «Залаин» в сочетании с озонотерапией, а также оценка особенностей кровоснабжения пораженных микозом участков кожи.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 30 пациентов с компенсированным сахарным диабетом 2 типа и сопутствующим микозом кожи. Выборку составили 26 женщин и 4 мужчин в возрасте от 32 до 65 лет (средний возраст -

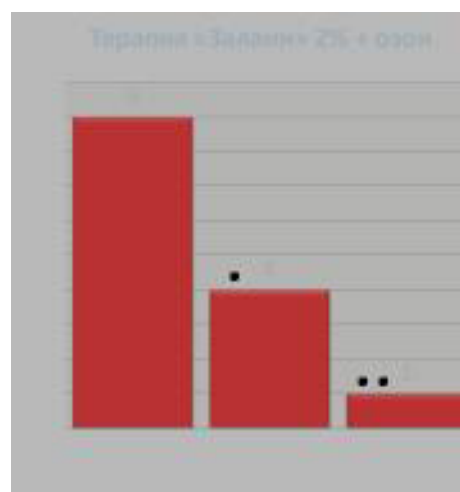
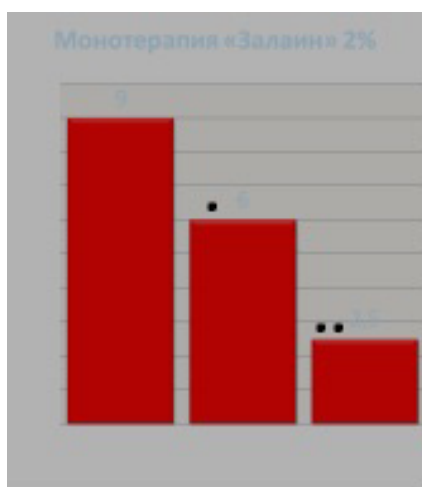


52 года). Давность микоза кожи была от 3 месяцев до 5 лет, только у одного пациента - более 10 лет. У 13 пациентов с сахарным диабетом диагностирована нейропатия нижних конечностей. Микоз стоп был у 26 пациентов, микоз кистей - у 3 больных, сочетанное поражение кожи кистей и стоп - у 1 больного. У 23 пациентов поражение кожи подошв было по сквамозно-гиперкератотическому типу. Интертригинозная и дисгидротическая формы микоза имелись у 7 больных с сахарным диабетом. Зуд кожи межпальцевых складок стоп и подошв отмечался у 5 человек. У 4 пациентов на коже стоп были глубокие, болезненные трещины. Наличие грибковой инфекции оценивалось клинически и подтверждалось микроскопически и культурально с определением чувствительности к антимикотикам. Выраженность клинических симптомов определялась по трехбалльной шкале (3-выраженные клинические проявления, 2-умеренные, 1-незначительные, отсутствуют) по показателям - гиперемия, шелушение и инфильтрация. Особенности кровоснабжения в пораженном микозом участке кожи определяли методом инфракрасной термографии. Термография—метод функциональной диагностики, основанный на регистрации инфракрасного излучения человеческого тела, пропорционального его температуре. Распределение и интенсивность теплового излучения в норме определяется особенностью физиологических процессов, происходящих в организме, в частности, как в поверхностных, так и в глубоких органах. Различные патологические состояния характеризуются термоасимметрией и наличием температурного градиента между зоной повышенного или пониженного излучения и симметричным участком тела, что отражается на термографической картине и используется в диагностических целях при оценке особенностей кровоснабжения того или иного участка кожи. При исследовании иммунного статуса определяли содержание CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD95+ - лимфоцитов, с использованием соответствующих моноклональных антител (АО «Сорбент»), на проточном цитофлюориметре «Coulter Epix XL»; осуществляли определение сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии в геле; изучали интенсивность окислительно-восстановительных процессов нейтрофилов в

НСТ-тесте согласно методическим рекомендациям: уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли методом осаждения полиэтиленгликоля М.м по 6000 Haskovak et al.

### Результаты и обсуждение

Все больные были разделены на 2 группы. Первая группа получала крем «Залаин» 2% 1 раз в день тонким слоем на пораженные участки в течение 28 дней. Вторая группа пациентов получала «Залаин» 2% 1 раз в день в сочетании с озонотерапией в виде в/в капельных инфузий с концентрацией озона 10000 мкг/л. Курс озонотерапии составил 10 процедур с периодичностью 2 раза в неделю. Контрольный осмотр и микроскопическое исследование чешуек кожи из очагов поражения проводилось на 7 и 28 день лечения. Оценка особенностей кровоснабжения в пораженном участке и показателей иммунной системы проводилась перед, и после окончания курса терапии соответственно. При культуральном обследовании грибы рода *Candida* в высоких концентрациях выявлены были у 55,3% больных, недерматофитные плесневые грибы - у 24,7%, *Trichophyton mentagrophytes* (*Tr.interdigitale*) - у 20%, со 100% чувствительностью к сертоконазолу. По результатам, полученным в ходе исследования у пациентов из контрольной группы, получавших стандартную антимикотическую терапию, наблюдалась положительная клиническая динамика на 14 день получаемого лечения (оценка клинических симптомов по трехбалльной шкале), которая составила 6 баллов. К окончанию курса терапии на 28 день у больных сохранялась в пораженном микозом участке кожи незначительная гиперемия и шелушение, которые составили 2 балла из максимального количества 9 баллов. У пациентов второй группы получавших наряду с антимикотическим препаратом курс озонотерапии наблюдалась выраженная клиническая динамика уже на 14 день лечения в виде значительного уменьшения гиперемии и инфильтрации и составила 4 балла. Ближе к окончанию курса терапии у больных из опытной группы на участке кожи, пораженном грибами, оставались лишь незначительные пигментированные пятна с легким шелушением (рис. 1).



- $p < 0,05$
- $p^2 < 0,05$

Рис. 1. Динамика клинических симптомов в ходе терапии (по 3-х балльной системе)





При оценке особенностей кровоснабжения у всех больных до начала лечения на тепловизиограммах регистрировалось гипотермическое поле вокруг зоны гриб-

ковой инфекции, а зона с микотическим поражением определялась как гипертермический фокус с градиентом температур 0,1 градуса (рис. 2).

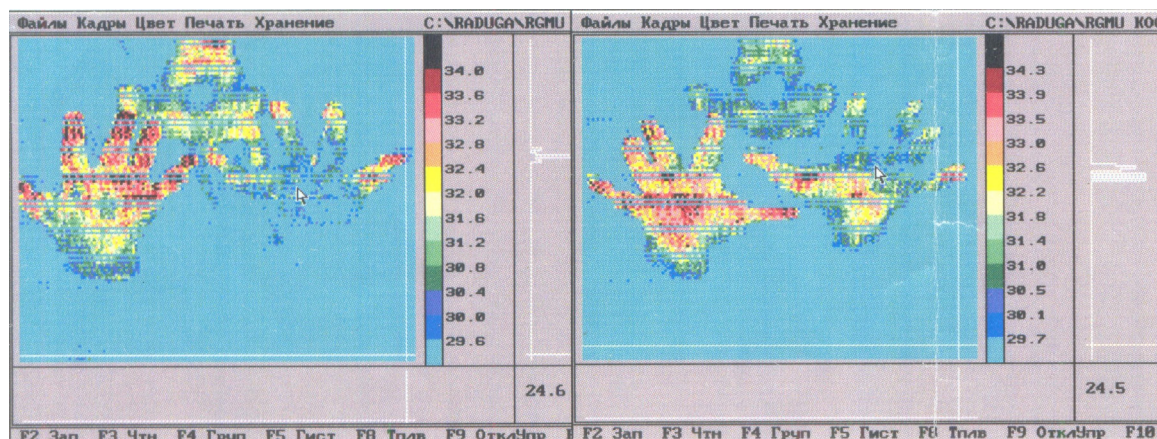


Рис. 2. Тепловизиограмма больной Д. 47 лет до лечения.

При тепловизионном осмотре у больных из второй группы, получавших наряду с антимикотиком озонотерапию, в зонах, где локализовались микотические пора-

жения, термоасимметрических очагов зарегистрировано не было (рис. 3).

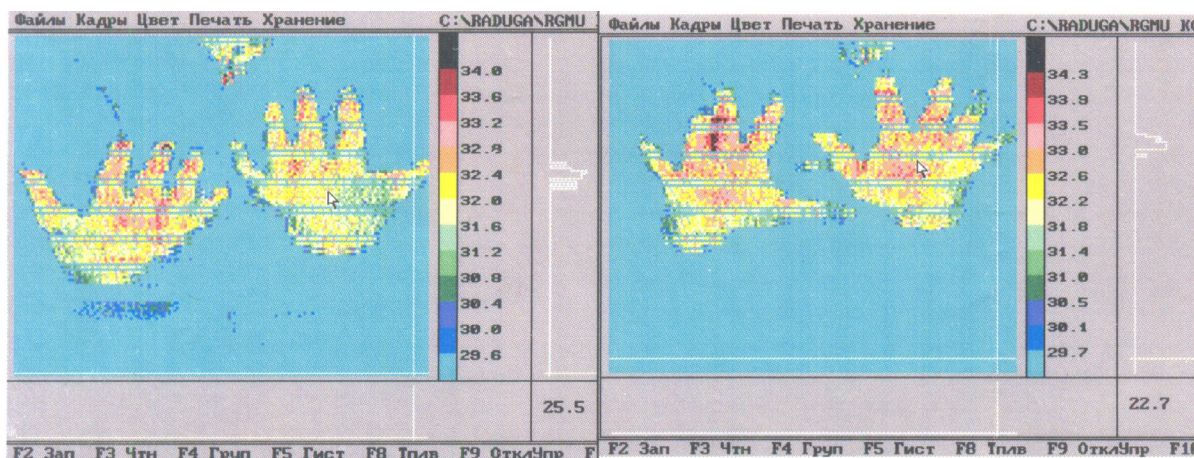


Рис. 3. Тепловизиограмма больной Д.47лет после лечения.

В иммунном статусе отмечалась иммуносупрессия Т-клеточного звена ( $CD3 - 55\% \pm 0,44$ ,  $CD4 - 30\% \pm 0,56$ ), изменение микробицидной активности нейтрофилов (Кнст - 1,5 у.е.), увеличение готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу и высокое содержание циркулирующих иммунных комплексов ( $122,1 \pm 11,5$  у.е.). У пациентов 2 группы отмечалось усиление процессов созревания и дифференцировки ( $CD3 - 70\% \pm 0,05$ ), нормализация иммунорегуляторного индекса (ИРИ=2), снижение готовности лимфоцитов к апоптозу ( $CD95 - 1,96 \pm 0,07$  по сравнению с исходом  $4,9 \pm 0,76$ ), уменьшение содержания циркулирующих иммунных комплексов падает ( $92,1 \pm 5,1$  у.е.), очевидно вследствие интенсификации микробицидной активности нейтрофилов

(Кнст= $1,9 \pm 0,03$ ). У пациентов из 1 группы клиническая и микологическая излеченность наступала в более поздние сроки. Существенных динамических изменений в иммунологических показателях в этой группе пациентов не наблюдалось. После проведенного лечения при оценке особенностей кровоснабжения у больных из 1 группы на тепловизиограммах отмечались гипотермические поля без гипертермического очага в зонах пораженных микозом (рис. 4). Такие тепловизионные данные можно объяснить тем, что помимо микотического поражения кожи у больных имело место нарушение кровоснабжения представленных зон, что в свою очередь объясняется основным заболеванием - сахарным диабетом.

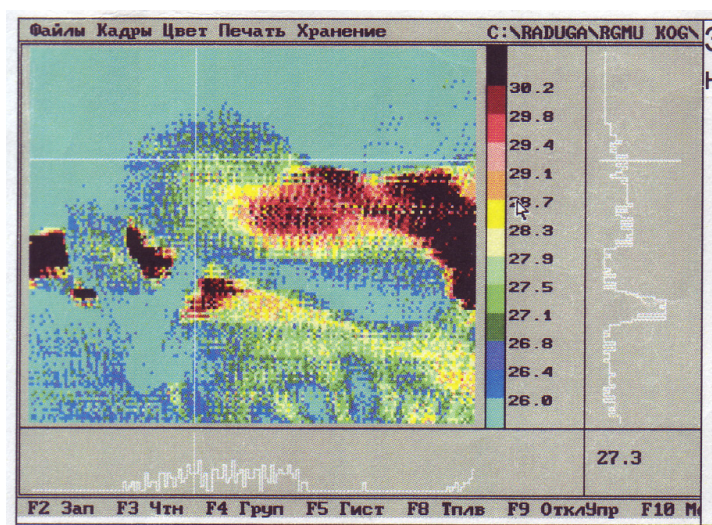


Рис. 4. Тепловизиограмма больного П., 53 лет после антимикотической терапии.

### Выводы

Комплексная терапия микозов кожи у больных сахарным диабетом 2 типа, включающая наружную антимикотическую терапию в виде 2% крема «Залаин» в сочетании

с парентеральной озонотерапией оказывает не только значимое клиническое влияние на течение микоза кожи, но и способствует коррекции иммунологических изменений, восстановлению кровообращения в пораженных участках кожи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету: Ежегодный статистический отчет. - Женева, 1996. - 98 с.
2. Баранова В.Г. Руководство по клинической эндокринологии. - Л: 1977. - С. 68-89.
3. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология. - М: Молотов, 2004. - С. 122-142.
4. Корнишева В.Г., Белова С.Г. Микозы стоп у больных сахарным диабетом. - М: 2009. - С. 32-45.
5. Калугин В.И., Бурова С.А., Золоева Э.И., Макова Г.Н. Успехи медицинской микологии. - 2003. - Т2 - С. 206.
6. Torres J., et al. Internat. Jour. Gynec. Obstr. - 2000. - №71 - P. 3-21.
7. Fonseca E. Piel. - 1997 - №12 - P. 183.
8. Palacin C., et al. Arzneim Forsch. - 1992 - № 5a - P. 711.
9. Agut J., et al. Arzneim Forsch. - 1992 - P. 718.
10. Palacin C., et al. Rev. Iber.Mikol. - 1994 - P. 17.
11. Romero A., et al. Arzneim Forsch. - 1992 - № 5a - P. 727.
12. Козин Ю.И., Полупан В.Н., Грбовая Е.В. Современные аспекты применения озона в медицине и экологии. - М: 2005. - С.56.

ПОСТУПИЛА: 28.03.2013





С.В. Капранов<sup>1</sup>, В.И. Агарков<sup>2</sup>, И.В. Коктышев<sup>2</sup>

## ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ, ПОСЕЩАВШИХ ДЕТСКИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ В РАЙОНАХ ГОРОДА С РАЗЛИЧНОЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИЕЙ

<sup>1</sup>Алчевский городской филиал ГУ «Луганский областной лабораторный  
центр Госсанэпидслужбы Украины»,

Украина, 94207, г. Алчевск Луганской обл., ул. Чапаева, д. 158, E-mail: alch\_ses\_ok@mail.ru

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. М. Горького,

кафедра социальной медицины, организации здравоохранения и истории медицины

Украина, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, E-mail: koktishev@gmail.com

Цель: изучение в городе с крупными предприятиями черной металлургии и коксохимии влияния загрязнителей атмосферного воздуха на показатели физического развития детей, посещавших детские образовательные учреждения, расположенные в районах с различной экологической ситуацией.

Материалы и методы: у 2417 детей в возрасте 3-7 лет проведены антропометрические исследования длины тела, массы тела, окружности грудной клетки и головы. Оценка полученных данных осуществлена центильным методом (всех 2417 детей) и по возрастностно-половым шкалам регрессии ограниченного детского контингента (1240 детей).

Результаты и выводы: установлено, что в результате воздействия на организм техногенной среды, в первую очередь загрязнителей атмосферы, у детей дошкольного возраста отмечается снижение массы тела, торможение развития окружности грудной клетки и головы, а также дисгармоничность физического развития за счет дефицита окружности грудной клетки.

Ключевые слова: экологическая ситуация, физическое развитие, дети дошкольного возраста.

S.V. Kapranov<sup>1</sup>, V.I. Agarkov<sup>2</sup>, I.V. Koktyshev<sup>2</sup>

## PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN IN PRESCHOOLS OF CITY WITH DIFFERENT ECOLOGICAL SITUATION

<sup>1</sup>Alchevsk City Branch SE «Lugansk regional laboratoryGosSanEpidemNadzor center of Ukraine»

158 Chapayev st., Alchevsk, Lugansk region, 94207, Ukraine. E-mail: alch\_ses\_ok@mail.ru

<sup>2</sup>Donetsk National Medical University of Maxim Gorky,

Department of Social Medicine, Public Health and Medical History

16 Illicha Av., Donetsk, 83003, Ukraine. E-mail: koktishev@gmail.com

Purpose: To study in the city with large enterprises of ferrous metallurgy and coke effects of air pollutants on the performance of the physical development of children attending day care educational institutions located in areas with different environmental situation.

Materials and methods. The investigation of the physical development in 2417 children of 3-7 years are conducted the anthropometric explorations of the length of body, weight of body, circumference of chest and head. Evaluation of the data carried by percentile method (all 2417 children) and age-sex regression scale limited contingent of children (1240 children).

Results and summary. Found that as a result of effects on the man-made environment, especially air pollutants in children of preschool age there is a decrease in body weight, inhibiting the development of the chest circumference and head, as well as disharmony of physical development of deficit the chest circumference.

Keys words: ecological situation, physical development, children of preschool age. Key words: refractory hypertension, heart rhythm.



## Введение

**А**ктуальность проблемы. Важной государственной и общественной проблемой, стоящей перед Украиной и Россией, является обеспечение высоких показателей здоровья детского населения.

Согласно общепринятому определению, здоровье – это состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни и физических дефектов. К основным показателям здоровья традиционно относят: физическое развитие, иммунологическая реактивность, заболеваемость, смертность, рождаемость [1].

Под физическим развитием антропологи и специалисты по спортивной медицине понимают «комплекс морфофункциональных свойств организма, который определяет запас его физических сил». Применительно к детям понимание физического развития расширяется и, прежде всего, включает в себя соотношение комплекса морфофункциональных свойств с возрастом биологического развития ребенка [2]. Согласно опубликованным данным здоровье человека на 50% зависит от образа жизни, на 20% – от состояния окружающей среды, на 20% – от наследственности и на 10% – от медицины [3-4].

Результаты исследований, проведенных в ГУ «ИГМЭ им. А.Н. Марзеева АМНУ», свидетельствуют о том, что в течение последних пятидесяти лет отметились негативные изменения показателей физического развития детей школьного возраста – увеличение массы и длины тела на фоне стабилизации и снижения показателей окружности грудной клетки. Нормальное гармоничное физическое развитие имеют не более 59% детей [5]. По мнению исследователей, наиболее вероятной причиной отклонения от нормального физического развития детей является недостаточное питание в детских образовательных учреждениях, особенно дефицит животного белка, минеральных веществ (кальция, фосфора, железа и других) и витаминов [6].

Установлено влияние на показатели физического развития детей материального положения семей – в малообеспеченных семьях дети чаще имеют ниже среднего и низкую массу тела, а также низкие показатели длины тела. Аналогичная закономерность характерна для детей, оставшихся без попечения родителей. Согласно полученным данным среди воспитанников интерната также выявлено значительно больше лиц с задержкой физического развития, что является следствием их пребывания в сложных микросоциальных условиях [7-8].

Доказано влияние на физическое развитие детского населения вредных веществ, содержащихся в окружающей среде. Так, в результате исследования соматометрических показателей детей 3-6 лет, проживающих в условиях промышленного города, выявлено значительное количество лиц с отклонениями в физическом развитии. При этом обнаружена зависимость численности детей с отклонениями в физическом развитии от качества окружающей среды [9].

Низкие показатели физического развития в детском возрасте сопровождаются ухудшением физического здоровья подростков и молодежи. Результаты исследований, проведенных в Украине, свидетельствуют о наличии среди обследованного контингента молодежи допризывного возраста значительного количества лиц с отклонениями в физическом развитии и функциональными нарушениями основных систем организма [10].

Учитывая выше изложенное, представляется актуальным установление причин снижения показателей физического развития детского населения, в первую очередь, проживающего в экологически неблагоприятных регионах.

Цель работы – изучение и оценка физического развития детей, посещавших детские образовательные учреждения в районах промышленного города с различной экологической ситуацией.

## Материалы и методы

Исследования проведены в г. Алчевске (Луганская область, Украина) с высокой плотностью жилой, промышленной застройки и крупными производствами черной металлургии и коксохимии. Главными промышленными предприятиями в городе являются расположенные на единой промышленной площадке ПАО «Алчевский металлургический комбинат» с полным металлургическим циклом и ПАО «Алчевсккокс» с коксохимическим производством. Основные загрязнители атмосферного воздуха – взвешенные вещества (пыль), окись углерода, окислы азота, сернистый ангидрид, сероводород, фенол, аммиак и полициклические ароматические углеводороды.

Исследования атмосферного воздуха проводили на двух стационарных постах лабораторией по наблюдению загрязнения атмосферы (ЛНЗа) Луганского областного центра по гидрометеорологии (ЦГМ). Первый пост, условно названный основным (по номенклатуре ЦГО пост №01), расположен в санитарно-защитной зоне (СЗЗ) предприятий черной металлургии и коксохимии на расстоянии до 1,0 км от стационарных источников загрязнения атмосферы (основная зона). Второй пост, названный контрольным (по номенклатуре ЦГО пост №03), расположен на удалении 4,0 км от стационарных источников производств (контрольная зона).

Выполнена оценка показателей физического развития 2417 детей в возрасте 3-7 лет, посещавших детские образовательные учреждения (ДООУ), расположенные на разных расстояниях от предприятий черной металлургии и коксохимии: до 3 км (1056 детей) и более 3 км (1361 ребенок). Для этого у детей общепринятыми методами проведены антропометрические исследования длины тела, массы тела, окружности грудной клетки и головы. Оценка полученных данных осуществлена центильным методом и по возрастно-половым шкалам регрессии. Центильный метод позволяет рассматривать распределение длины тела, массы тела, окружности грудной клетки и головы в долевым выражении (в сотых долях совокупности). Признаки, выходящие за границы 3 и 97 центилей, учитываются как отклонение от норм физического развития [2, 11].

Метод оценки физического развития детей по возрастно-половым шкалам регрессии учитывает три основных показателя: длину тела, массу тела и окружность грудной клетки, а также соотношения между этими показателями, и позволяет оценивать гармоничность каждого конкретного ребенка (индивидуальный уровень) и детских коллективов (популяционный уровень). Гармоничное физическое развитие ребенка отмечается, когда масса его тела и окружность грудной клетки (по отношению к длине тела) находятся в пределах одной сигмы регрессии ( $\pm 1\sigma$ ). Дисгармоничным считается такое состояние, когда масса тела ребенка и окружность грудной клетки (по отношению к длине тела) находятся за пределами одной сигмы регрессии ( $\pm 1,1 - 2\sigma$ ). Резкая дисгармоничность физического развития определяется в случае превышения двух сигм регрессии ( $\pm 2,1\sigma$ ) [12].



### Результаты и обсуждение.

В результате проведенных исследований установлено, что на основном посту по сравнению с контрольным достоверно выше среднее за многолетний период содержание: оксида углерода – в 1,7 раза, диоксида азота – в 2,07 раза, диоксида серы – 2 раза, фенола – в 2,63 раза и аммиака – в 2,97 раза ( $p < 0,001$ ). При этом удельный вес разовых проб атмосферы с превышением ПДКм.р. также выше на основном посту по сравнению с контрольным: оксида углерода – в 4,62 раза, диоксида азота – в 3,96 раза, фенола – в 3,75 раза и суммы пяти исследованных веществ, соответственно, – в 4,31 раза ( $p < 0,001$ ). Проб атмосферы с превышением ПДКм.р. двуокиси азота и аммиака на контрольном посту не обнаружено.

На основном посту по сравнению с контрольным достоверно выше индекс загрязнения атмосферы (ИЗА): ок-

сида углерода – в 1,57 раза, диоксида азота – в 2,39 раза, диоксида серы – 1,96 раза, фенола – в 3,82 раза и аммиака – в 2,56 раза, а также комплексный индекс загрязнения атмосферы (КИЗА5), рассчитанный по пяти указанным веществам – в 2,14 раза ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, под влиянием деятельности крупных предприятий черной металлургии и коксохимии в атмосферном воздухе города на расстоянии до 3 км от производств формируются уровни загрязнения атмосферы компонентами выбросов указанных предприятий более высокие по сравнению с территорией, удаленной за пределы 3 км от стационарных источников.

Результаты оценки физического развития дошкольников, посещавших ДОО, расположенные на расстояниях от предприятий черной металлургии и коксохимии: до 3 км и более 3 км, обработаны центильным методом. Полученные данные представлены в табл. 1-3.

Таблица 1

**Оценка массы тела с использованием центильных шкал детей, посещавших детские образовательные учреждения г. Алчевска, % (n=2417)**

| Масса тела                        | Удельный вес детей, посещавших ДОО<br>на расстояниях от промышленных предприятий: |            | р       |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|
|                                   | до 3 км                                                                           | более 3 км |         |
| Общая группа (мальчики + девочки) |                                                                                   |            |         |
| Ниже 3 центиля                    | 3,41±0,56                                                                         | 2,57±0,43  | > 0,05  |
| От 3 до 97 центиля                | 91,67±0,85                                                                        | 89,64±0,83 | > 0,05  |
| Выше 97 центиля                   | 4,92±0,67                                                                         | 7,79±0,73  | < 0,001 |
| Мальчики                          |                                                                                   |            |         |
| Ниже 3 центиля                    | 2,58±0,68                                                                         | 2,02±0,53  | > 0,05  |
| От 3 до 97 центиля                | 92,45±1,13                                                                        | 89,03±1,19 | < 0,05  |
| Выше 97 центиля                   | 4,97±0,93                                                                         | 8,95±1,08  | < 0,01  |

Примечание: в группе девочек различия недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Установлено, что с высокой (выше 97 центиля) массой тела достоверно больше детей, посещавших ДОО на расстоянии более 3 км от предприятий – 7,79±0,73%, чем на удалении от них до 3 км – 4,92±0,67% ( $p < 0,001$ ). Указанные различия достоверны также в группе мальчиков ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2

**Оценка окружности грудной клетки с использованием центильных шкал детей, посещавших детские образовательные учреждения г. Алчевска, % (n=2417)**

| Окружность грудной клетки         | Удельный вес детей, посещавших ДОО на расстояниях от промышленных предприятий: |            | р       |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|
|                                   | до 3 км                                                                        | более 3 км |         |
| Общая группа (мальчики + девочки) |                                                                                |            |         |
| Ниже 3 центиля                    | 4,73±0,65                                                                      | 3,60±0,50  | > 0,05  |
| От 3 до 97 центиля                | 93,28±0,77                                                                     | 92,21±0,73 | > 0,05  |
| Выше 97 центиля                   | 1,99±0,43                                                                      | 4,19±0,54  | < 0,01  |
| Мальчики                          |                                                                                |            |         |
| Ниже 3 центиля                    | 5,16±0,95                                                                      | 2,74±0,62  | < 0,05  |
| От 3 до 97 центиля                | 93,92±1,03                                                                     | 93,07±0,96 | > 0,05  |
| Выше 97 центиля                   | 0,92±0,41                                                                      | 4,19±0,76  | < 0,001 |

Примечание: в группе девочек различия недостоверны ( $p > 0,05$ ).



Таблица 3

**Оценка окружности головы с использованием центильных шкал детей, посещавших детские образовательные учреждения г. Алчевска, % (n=2417)**

| Окружность головы                 | Удельный вес детей, посещавших ДОУ на расстояниях от промышленных предприятий: |            | р       |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|
|                                   | до 3 км                                                                        | более 3 км |         |
| Общая группа (мальчики + девочки) |                                                                                |            |         |
| Ниже 3 центиля                    | 19,51±1,22                                                                     | 9,55±0,80  | < 0,001 |
| От 3 до 97 центиля                | 79,83±1,23                                                                     | 88,47±0,87 | < 0,001 |
| Выше 97 центиля                   | 0,66±0,25                                                                      | 1,98±0,38  | < 0,01  |
| Мальчики                          |                                                                                |            |         |
| Ниже 3 центиля                    | 18,42±1,66                                                                     | 10,53±1,17 | < 0,001 |
| От 3 до 97 центиля                | 80,84±1,69                                                                     | 87,88±1,24 | < 0,001 |
| Выше 97 центиля                   | 0,74±0,37                                                                      | 1,59±0,47  | > 0,05  |
| Девочки                           |                                                                                |            |         |
| Ниже 3 центиля                    | 20,66±1,79                                                                     | 8,53±1,08  | < 0,001 |
| От 3 до 97 центиля                | 78,75±1,81                                                                     | 89,07±1,21 | < 0,001 |
| Выше 97 центиля                   | 0,59±0,34                                                                      | 2,40±0,59  | < 0,01  |

Удельный вес дошкольников с высокой (выше 97 центиля) окружностью грудной клетки также достоверно выше среди детей, которые посещали ДОУ, расположенные на расстоянии более 3 км от предприятий – 4,19±0,54%, чем до 3 км – 1,99±0,43% (p < 0,01). Указанные различия достоверны также в группе мальчиков (p < 0,001). При этом дошкольников с низкой (ниже 3 центиля) окружностью грудной клетки, наоборот, больше среди детей, посещавших ДОУ на близком расстоянии от производством, чем на более удаленном. Однако результаты статистически различаются только в группе мальчиков – 5,16±0,95% против 2,74±0,62% (p < 0,05) соответственно.

Процент детей с высокой (выше 97 центиля) окружностью головы достоверно выше среди дошкольников, посещавших ДОУ на удалении более 3 км от предприятий – 1,98±0,38%, чем до 3 км – 0,66±0,25% (p < 0,01). Указанные различия достоверны также отдельно в группе девочек (p < 0,01). В то же время детей с низкой (ниже 3 центиля)

окружностью головы, наоборот, больше среди детей, посещавших ДОУ, расположенные до 3 км от производств – 19,51±1,22%, чем более 3 км – 9,55±0,80% (p < 0,001). Выявленные различия достоверны также отдельно в группах мальчиков и девочек (p < 0,001).

Оценка физического развития детей по возрастно-половым шкалам регрессии выполнена только для детей в возрасте 3, 4, 5 и 6 лет, то есть ограниченного детского контингента (всего 1240 человек), для которых разработаны шкалы регрессии. При этом из статистической обработки исключены дети в возрасте 3 года 6 мес., 4 года 6 мес., 5 лет 6 мес., 6 лет 6 мес. и 7 лет, для которых шкалы регрессии не приведены [12].

Из 1240 детей 549 посещали ДОУ на расстоянии до 3 км от предприятий, а 691 – на удалении более 3 км от производств. Результаты оценки физического развития дошкольников г. Алчевска по шкалам регрессии приведены в табл. 4.

Таблица 4

**Оценка физического развития по шкалам регрессии детей, посещавших детские образовательные учреждения г. Алчевска, % (n=1240)**

| Физическое развитие | Пол детей    | Удельный вес детей с различным физическим развитием, посещавших ДОУ на расстояниях от предприятий: |            | p      |
|---------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|
|                     |              | до 3 км                                                                                            | более 3 км |        |
| 1                   | 2            | 3                                                                                                  | 4          | 5      |
| Гармоничное         | общая группа | 21,86±1,76                                                                                         | 25,18±1,65 | < 0,02 |
|                     | мальчики     | 20,73±2,44                                                                                         | 22,09±2,27 | > 0,05 |
|                     | девочки      | 22,99±2,54                                                                                         | 28,09±2,38 | > 0,05 |





| 1                                                           | 2            | 3          | 4          | 5       |
|-------------------------------------------------------------|--------------|------------|------------|---------|
| Дисгармоничное                                              | общая группа | 78,14±1,76 | 74,82±1,65 | < 0,02  |
|                                                             | мальчики     | 79,27±2,44 | 77,91±2,27 | > 0,05  |
|                                                             | девочки      | 77,01±2,54 | 71,91±2,38 | > 0,05  |
| Дисгармоничное по массе тела                                | общая группа | 57,01±2,11 | 54,70±1,89 | > 0,05  |
|                                                             | мальчики     | 58,55±2,97 | 57,61±2,70 | > 0,05  |
|                                                             | девочки      | 55,47±3,00 | 51,97±2,65 | > 0,05  |
| Дисгармоничное по окружности грудной клетки                 | общая группа | 55,74±2,12 | 57,45±1,88 | > 0,05  |
|                                                             | мальчики     | 59,27±2,96 | 60,30±2,67 | > 0,05  |
|                                                             | девочки      | 52,19±3,02 | 54,78±2,64 | > 0,05  |
| Дисгармоничное с дефицитом окружности грудной клетки        | общая группа | 32,06±1,99 | 21,28±1,56 | < 0,001 |
|                                                             | мальчики     | 33,82±2,85 | 23,28±2,31 | < 0,01  |
|                                                             | девочки      | 30,29±2,78 | 19,38±2,09 | < 0,01  |
| Дисгармоничное с резким дефицитом окружности грудной клетки | общая группа | 16,03±1,57 | 9,12±1,10  | < 0,001 |
|                                                             | мальчики     | 14,91±2,15 | 9,25±1,58  | < 0,05  |
|                                                             | девочки      | 17,15±2,28 | 8,99±1,52  | < 0,01  |
| Дисгармоничное с избытком окружности грудной клетки         | общая группа | 23,68±1,81 | 36,18±1,83 | < 0,001 |
|                                                             | мальчики     | 25,45±2,63 | 37,02±2,64 | < 0,01  |
|                                                             | девочки      | 21,89±2,50 | 35,39±2,53 | < 0,001 |
| Дисгармоничное с резким избытком окружности грудной клетки  | общая группа | 13,84±1,47 | 23,88±1,62 | < 0,001 |
|                                                             | мальчики     | 14,18±2,10 | 24,78±2,36 | < 0,001 |
|                                                             | девочки      | 13,50±2,06 | 23,03±2,23 | < 0,01  |

Согласно полученным данным удельный вес дошкольников с дисгармоничным физическим развитием достоверно выше в группе детей, посещавших ДОО, расположенные на расстоянии до 3 км от предприятий черной металлургии и коксохимии, – 78,14±1,76%, чем на удалении от них более 3 км – 74,82±1,65% ( $p < 0,02$ ).

В результате более углубленно анализа данных установлено, что процент дисгармонично развитых дошкольников с дефицитом окружности грудной клетки, в том числе с резким дефицитом, достоверно выше среди детей, посещавших ДОО на близком расстоянии от предприятий – 32,06±1,99% и 16,03±1,57%, по сравнению с их сверстниками, которые посещали ДОО на значительном удалении от производств, соответственно, – 21,28±1,56% и 9,12±1,10% ( $p < 0,001$ ). В то же время удельный вес дисгармонично развитых дошкольников с избытком окружности грудной клетки, в том числе с резким избытком, наоборот, достоверно выше среди тех детей, которые посещали ДОО на расстоянии более 3 км от промышленных предприятий – 36,18±1,83% и 23,88±1,62%, чем на удалении до 3 км от них, соответственно, – 23,68±1,81% и 13,84±1,47% ( $p < 0,001$ ). Аналогичные закономерности выявлены также отдельно в группах мальчиков и девочек ( $p < 0,05$  до  $< 0,001$ ).

Таким образом, влияние техногенной среды жизнедеятельности, в первую очередь загрязнителей атмосферного воздуха компонентами выбросов предприятий черной металлургии и коксохимии, на физическое развитие детей (посещавших детские образовательные учреждения), характеризуется снижением у них массы тела, торможением развития окружности грудной клетки и головы, на-

рушением оптимального соотношения параметров длины тела, массы тела и окружности грудной клетки – то есть гармоничности развития. Это проявляется в увеличении в зоне со значительной техногенной нагрузкой на окружающую среду и организм человека удельного веса детей с низкими массой тела, окружностью грудной клетки и головы, а также дисгармонично развитых. Указанная дисгармоничность физического развития у дошкольников проявляется в первую очередь за счет дефицита окружности грудной клетки.

### Выводы

1. Под влиянием деятельности крупных предприятий черной металлургии и коксохимии в атмосферном воздухе на расстоянии до 3 км от производств формируются уровни загрязнения атмосферы компонентами выбросов указанных предприятий (оксида углерода, диоксида азота, диоксида серы, фенола и аммиака) более высокие по сравнению с территорией, удаленной за пределы 3 км от стационарных источников.

2. В результате воздействия на организм техногенной среды, в первую очередь загрязнителей атмосферы, у детей дошкольного возраста отмечается снижение массы тела, торможение развития окружности грудной клетки и головы, а также дисгармоничность физического развития за счет дефицита окружности грудной клетки.

3. Полученные данные являются основанием для разработки и внедрения комплекса мероприятий, направленных на предотвращение или ослабление влияния на организм детей факторов риска и одновременно активизацию факторов антириска.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Буштуева К.А. Методы и критерии оценки состояния здоровья населения в связи с загрязнением окружающей среды / К.А. Буштуева, И.С. Случанко – М.: Медицина. – 1979. – 160 с.
2. Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней / А.В. Мазурин, И.М. Воронцов. – Санкт-Петербург: ИКФ «Фолиант». – 1999. – 828 с.
3. Лисицын Ю.П. Образ жизни и здоровье населения / Ю.П. Лисицын. – М.: Знание, 1982. – 40 с.
4. Казначеев В.П. Здоровье нации. Просвещение. Образование / В.П. Казначеев; РАМН. Сиб. отд-ние, Ин-т общ. Патологии и экологии человека и др. – Кострома; М.: ИУПКПС, ИОПЭИ Сиб. отд-ния РАМН, 1996. – 246 с.
5. Полька Н.С., Яцковська Н.Я., Платонова А.Г. Гігієнічне забезпечення умов життєдіяльності дітей: проблеми та шляхи їх вирішення // Досвід та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики / За ред. акад. Сердюка А.М. – К. – 2011. – С. 70-80.
6. Кіцула Л.М. Фізичний розвиток як показник повноцінності харчування дітей дошкільного віку // Гігієнічна наука та практика: Сучасні реалії: Матеріали XV гігієністів України. 20-21 вересня 2012 р. (Львів) / Під ред. акад. НАМНУ, проф., д.мед.н. А.М. Сердюка; акад. НАНУ та НАМНУ, проф., д.мед.н. Ю.І. Кундієва; чл.-кор. НАМНУ, проф. д.мед.н. М.Р. Гжеготського. – Львів: Друкарня ЛНМУ імені Данила Галицького, 2012. – С. 190-191.
7. Леонова И.А. Физическое развитие детей в семьях с различным материальным положением / И.А. Леонова, М.М. Хомич // Гигиена и санитария. – 2010. – №2. – С. 72-74.
8. Басанець Л.М. Вплив мікросоціального середовища на фізичний розвиток і стан здоров'я дітей та підлітків / Л.М. Басанець, О.І. Иванова // Довкілля та здоров'я. – 2010. – №1(52). – С. 52-54.
9. Басанець Л.М. Комплексна оцінка фізичного розвитку дітей дошкільного віку / Л.М. Басанець, О.І. Иванова, Є.В. Гусак // Довкілля та здоров'я. – 2009. – №2(49). – С. 69-72.
10. Басанець Л.М. Фізичний розвиток юнаків допризовного віку / Л.М. Басанець, О.І. Иванова // Довкілля та здоров'я. – 2008. – №4(47). – С. 50-53.
11. Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней / А.В. Мазурин, И.М. Воронцов. – М.: Медицина, 1986. – 431 с.
12. Фізичний розвиток дітей різних регіонів України: Випуск 2: Міські дошкільники / Під заг. ред. Сердюка А.М. і Полька Н.С. – К.: КІМО-Деркул, 2003. – 232 с.

ПОСТУПИЛА: 09.03.2013



П.Е. Крайнюков<sup>1</sup>, С.А. Матвеев<sup>2</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИСТИ

<sup>1</sup>1602 Окружной военный клинический госпиталь МО РФ

Россия, 344064. г. Ростов-на-Дону, ул. Дачная, 10. E-mail: krainikov68@mail.ru

<sup>2</sup>Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

Россия, 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Цель: оценка эффективности применения иммуномодулятора «Циклоферона» в лечении пациентов с гнойными заболеваниями кисти.

Материалы и методы: проведено обследование и лечение 62 пациентов с гнойными заболеваниями кисти. Выявлено изменение показателей Т-клеточного звена иммунитета. Больные получали традиционное лечение, которое заключалось в выполнении хирургического вмешательства, общего и местного медикаментозного воздействия в сочетании с иммуномодулирующей терапией.

Результаты: применение циклоферона при гнойных заболеваниях кисти способствует нормализации иммунологических показателей, клиническому выздоровлению больных, положительному течению раневого процесса и цитологического пейзажа с отрицательными результатами идентификации микрофлоры.

Заключение: использование циклоферона в комплексе послеоперационной терапии улучшает результаты лечения больных с гнойными заболеваниями кисти.

Ключевые слова: кисть, флегмона, панариций, циклоферон.

P.E. Krayniukov<sup>1</sup>, S.A. Matveev<sup>2</sup>

## EFFICIENCY OF USE OF IMMUNOMODULATING THERAPY AT PURULENT DISEASES OF THE HAND

<sup>1</sup>1602 district military Clinical Hospital

10, Dachnaya st., Rostov-on-Don, 344064, Russia. E-mail: krainikov68@mail.ru

<sup>2</sup>Pirogov National Medical & Surgical Center

70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia.

*Purpose: To estimate the efficacy of immunomodulator «Cyclopheron» in the treatment of patients with purulent diseases of the brush.*

Materials and methods: 62 patients with purulent diseases of the brush were examined and treated. Change of parameters of the T-cellular link of immunity is revealed. Patients received traditional treatment which consist in performance of surgical intervention, general and local medicamentous influence in a combination with immunomodulation therapy.

Results: Application cikloferoni in complex treatment has allowed to normalize immunological, clinical cure patients, the positive flow of wound healing and cytological landscape with negative results identify microorganisms.

Summary: The use of cikloferoni in a complex post-operative therapy improves outcomes in patients with purulent diseases of the brush.

Keywords: brush, abscess, felon, cikloferon.



### Введение

**П**роблема эффективного лечения гнойных заболеваний кисти является одной из актуальных в современной хирургии [1-3]. Экологически неблагоприятные факторы внешней среды, стрессовые ситуации являются причиной развития иммунодефицита, при определённых условиях приводящего к развитию различных гнойно-воспалительных заболеваний. Изучение иммунных механизмов в патогенезе гнойных заболеваний все больше привлекает к себе внимание исследователей [4-6]. При этом коррекция иммунодефицитных состояний, сопровождающих гнойную инфекцию и отягощающих её течение, является одним из важных направлений в комплексном лечении пациентов с гнойными заболеваниями [7].

Цель работы: оценка эффективности применения иммуномодулятора «Циклоферона» в лечении пациентов с гнойными заболеваниями кисти.

### Материалы и методы

Обследованы 62 пациента (мужчины) в возрасте от 18 до 20 лет с длительностью заболевания от 2 до 14 суток. Больные находились на стационарном лечении в период 2005–2012 гг. Средний возраст пациентов составил  $20,2 \pm 0,82$  лет.

Формы заболевания распределились следующим образом: гнойные заболевания пальцев кисти – 33 (53,2 %); флегмоны кисти – 29 (46,7 %) наблюдений (табл. 1). Правая кисть была поражена в 43 (69,3 %); левая – 19 (30,7 %) случаях.

Таблица 1.

Распределение больных по нозологическим формам заболеваний

| Заболевания                         | Группы      |             |             |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                                     | Контрольная | Основная    | Всего       |
| Флегмона тыльной поверхности кисти  | 5 (13,5 %)  | 4 (16,0 %)  | 9 (14,5 %)  |
| Флегмона ладонной поверхности кисти | 12 (32,4 %) | 8 (32,0 %)  | 20 (32,2 %) |
| Костный и суставной панариций       | 18 (48,6 %) | 13 (52,0 %) | 31 (50,0 %) |
| Пандактилит                         | 2 (5,4 %)   | -           | 2 (3,2 %)   |
| Всего                               | 37          | 25          | 62 (100 %)  |

Больные были разделены на две группы – основную и контрольную, состав групп был сопоставим по возрасту и полу, нозологическим формам заболевания. В основной группе ( $n = 25$ ) пациенты получали циклоферон в комплексе с традиционным хирургическим и медикаментозным лечением гнойного процесса. Больные контрольной группы ( $n = 37$ ) получали такое же хирургическое и медикаментозное лечение, но без применения иммуномодулятора.

В зависимости от срока заболевания пациенты были разделены на три группы (таблица 2).

Таблица 2.

Распределение пациентов в группах в зависимости от срока от начала заболевания

| Срок от начала заболевания | Группы      |             |
|----------------------------|-------------|-------------|
|                            | Контрольная | Основная    |
| Менее 5 суток              | 7 (18,9 %)  | 4 (16,0 %)  |
| От 5 до 10 суток           | 12 (32,4 %) | 9 (36,0 %)  |
| Более 10 суток             | 18 (48,7 %) | 13 (52,0 %) |
| Всего                      | 37          | 25 ( %)     |

Все пациенты оперированы в срочном или экстренном порядке. Оперативное вмешательство осуществляли под проводниковой анестезией 1,0% раствором новокаина на уровне лучезапястного сустава. Было выполнено вскрытие гнойника из адекватного доступа, радикальная

некрэктомия и дренирование послеоперационной раны с водорастворимыми мазями. После очищения ран 15 (60,0%) пациентам основной группы раны были закрыты вторичными швами с проведением проточно-промывного дренирования, у 4 (16,0%) больных выполнена кожная пластика. В контрольной группе 17 (45,9%) пациентам были наложены вторичные швы, а 2 (5,4%) пациентам проведена кожная пластика. У трёх пациентов основной группы (12,0%) и у 7 (18,9%) пациентов контрольной группы послеоперационное течение осложнилось нагноением раны, что потребовало проведения повторных оперативных вмешательств.

Оценку эффективности лечения проводили на основании общих и местных проявлений раневого процесса. В динамике оценивали отёчность, инфильтрацию окружающих мягких тканей, количество и характер отделяемого из раны, качество и скорость развития грануляций, степень и сроки эпителизации раны и формирования рубца. Проводили определение количественного и качественного состава отделяемого раны с определением антибиотикочувствительности выделенных патогенов, а также гистологическое исследование раневых биоптатов. Динамику показателей клеточного иммунитета оценивали по содержанию общего количества Т-лимфоцитов (CD-3), субпопуляций Т-хелперов (CD-4) и Т-супрессоров (CD-8) методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами фирмы «Beckman-Coulter» с двумя флюорохромами (Fits и PE). Учет результатов проводился на лазерном проточном цитофлуориметре Epics.XL фирмы «Coulter». Иммунорегуляторный индекс определя-





ли как соотношение Т-хелперов к Т-супрессорам (CD4/CD8). Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента для связанных совокупностей.

В качестве иммуномодулятора в комплексную терапию в основной группе включен циклоферон по 2 таблетки (300 мг) утром до еды на 1, 2, 4, 6, 8 сутки лечения. Циклоферон является низкомолекулярным индуктором эндогенного интерферона с широким спектром иммуномодулирующего, противовоспалительного действия, нормализующий как прямо, так и опосредованно различные звенья иммунитета, в зависимости от исходного уровня.

У пациентов исследуемых групп после обработки гнойного очага 3,0 % раствором перекиси водорода со дна раны брали биоптаты тканей для гистологического исследования. В первой фазе раневого процесса ежедневно проводились перевязки с водорастворимыми мазями (левомеколь, левосин), во второй фазе - с 10 % метилурациловой мазью до полного заживления раны или её оперативного закрытия.

### Результаты

Все больные в первые трое суток после операции предъявляли жалобы на боли в области раны, усиливающиеся при движении. Местно определялись: локальный отёк, инфильтрация окружающих тканей, гнойное отделяемое из раны, стенки которой были покрыты фибринозно-гнойным налётом. К 5 – 6-му дню общее состояние и самочувствие больных значительно улучшалось, раны очищались от гноя, появлялась грануляционная ткань, регрессировали местные признаки воспаления.

Лечебный эффект определяли по исчезновению болевого синдрома, очищению раны, появлению грануляций и эпителизации. Средние сроки очищения ран от гнойно-некротических масс в основной группе пациентов составили  $4,4 \pm 1,2$ , а в контрольной  $5,8 \pm 1,3$  ( $p < 0,5$ ) суток (таблица 3).

Таблица 3.

#### Динамика течения раневого процесса в группах

| Группа      | Очищение ран  | Появление грануляций | Заживление ран |
|-------------|---------------|----------------------|----------------|
| Контрольная | $5,8 \pm 1,3$ | $7,1 \pm 1,4$        | $13,9 \pm 1,4$ |
| Основная    | $4,4 \pm 1,2$ | $6,2 \pm 0,9$        | $11,6 \pm 1,3$ |

При изучении микрофлоры гнойных очагов установлено, что золотистый стафилококк является доминирующим возбудителем инфекции ( $p < 0,05$ ). При бактериологическом исследовании *S.aureus* регистрировали в 44 (70,9 %) случаях. В 7 (11,3 %) наблюдениях обнаружили *S.epidermidis*. *Streptococcus* Sp выделялся в 4 (6,4 %) случаях; в 8 (12,9 %) наблюдениях роста микрофлоры в исследуемом материале не было. В первые сутки во всех группах достоверно преобладает *S.aureus* ( $p < 0,05$ ). Значимых различий между группами по характеру микрофлоры не получено ( $p > 0,1$ ). На 3-и сутки роста микрофлоры не было в основной группе в 31 (83,7 %), а в контрольной группе в 16 (64,0 %) наблюдениях. На 7-е сутки рост микрофлоры регистрировали в единичных случаях (5,4 % наблюдений в основной и 12,0 % в контрольной группах).

*S.aureus* обладал наибольшей чувствительностью к гентамицину сульфату (66,1%) и цефазолину натриевой соли (83,9%). К пенициллину высокая чувствительность отмечалась лишь в 29,0 % наблюдений. Стрептококк и эпидермальный стафилококк обладали высокой чувствительностью практически ко всем тестируемым антибиотикам

Исходную цитологическую картину определяли в первый день клинического исследования. Мазки-отпечатки были сделаны сразу после оказания хирургического пособия 48 пациентам. При сравнении групп исследования значимых различий в первые сутки по характеру исходной цитологической картины не выявлено ( $p > 0,01$ ).

Препарат готовился аналогично мазку крови, маркировался. Окраска проводилась азур-эозином. Микроскопию выполняли при увеличении 90 в иммерсионной среде. У каждого пациента исследуемых групп мазки-отпечатки выполнялись четырехкратно на 1,3,5,7 сутки после операции. Всего проведено 192 цитологических исследований.

Цитологические признаки дегенеративно-некротических изменений в первые сутки исследования были диагностированы практически у всех пациентов (93,6 %), воспалительный тип цитологического пейзажа наблюдали лишь у 4 (6,4 %) пациентов. Значимо чаще ( $p < 0,05$ ) определен дегенеративно-воспалительный тип – 53 (85,5 %) наблюдений (таблица 4).

Эффект лечения оценивался подробным сравнением типов цитогамм в группах в процессе лечения. Полученные в динамике цитологические результаты исследования раневого процесса полностью подтверждали клиническую картину заболевания.

Таблица 4.

#### Распределение типов цитогамм в группах.

| Тип цитогамм                 | Группы      |             |             |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                              | Контрольная | Основная    | Всего       |
| Некротический                | 3 (4,8 %)   | 2 (3,2 %)   | 5 (8,1 %)   |
| Дегенеративно-воспалительный | 32 (51,6 %) | 21 (33,9 %) | 53 (85,5 %) |
| Воспалительный               | 2 (3,2 %)   | 2 (3,2 %)   | 4 (6,4 %)   |
| Всего                        | 37 (59,7 %) | 25 (40,3 %) | 62 (100 %)  |

Появление на седьмые сутки после операции регенераторного типа цитогамм свидетельствовало о купировании гнойного процесса и расценивалось нами как благоприятный исход. Так, на 7-е сутки исследования в основной группе достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) - у 21 пациентов (84,0 %) - определен регенераторный тип ( $p < 0,05$ ); воспалительно-регенераторный тип цитогамм наблюдали у 3 пациентов (12,0 %); воспалительный тип - у 1 больного (4,0 %). В контрольной группе воспалительный тип определен у 7 пациентов (18,8 %), у большей части – 22 больных (59,4%) наблюдали воспалительно-регенераторный тип цитогамм, и лишь у 8 (20,8 %) отмечен регенераторный тип цитологического пейзажа.



### Обсуждение

При статистической обработке материала установлено, что средние сроки купирования воспалительных явлений по данным клиники в основной группе достоверно меньше, чем в контрольной ( $p < 0,05$ ). Это справедливо в отношении сроков очищения ран, появления грануляций и эпителизации, сроков прекращения санационных процедур и подтверждалось динамическим цитологическим контролем течения раневого процесса.

При анализе состояния иммунного статуса у всех больных до лечения выявлены активация фагоцитоза, увеличение числа моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов. Определялись снижение окислительно-восстановительной функции нейтрофилов, усиление продукции антител, а также нарушение субпопуляционного состава лимфоцитов. У большинства больных зарегистрирован умеренно выраженный Т-иммунодефицит, который характеризовался снижением Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперов и Т-супрессоров.

У пациентов с длительностью заболевания до 5 суток общее количество Т-лимфоцитов (CD3) не изменилось —  $73,2 \pm 0,74\%$ , но отмечалось достоверное снижение CD4 —  $30,1 \pm 0,94\%$ , CD8 —  $14,3 \pm 0,64\%$ .

В группе с длительностью заболевания от 5 до 10 суток выявлено снижение CD3 —  $51,8 \pm 1,47\%$ , и более выражено снижение CD4 —  $28,7 \pm 1,54\%$ , CD8 —  $13,2 \pm 1,17\%$  ( $p < 0,01$ ). Эти же изменения максимально выражены в группе пациентов, которые болеют более 10 суток: CD3 —  $46,6 \pm 1,83\%$ , CD4 —  $24,5 \pm 1,52\%$ , CD8 —  $12,8 \pm 1,33\%$  ( $p < 0,01$ ). Степень выраженности изменений CD3, CD4 и CD8 у больных с гнойными заболеваниями кисти находилась в обратной зависимости от длительности заболевания и глубины поражения.

В процессе исследования выявлено повышение IgG у 18 (29,1 %) больных, IgA — у 13 (20,1 %) пациентов. У 16 (25,8 %) пациентов определялось повышенное содержание в крови циркулирующих иммунных комплексов.

Активация фагоцитоза, усиление продукции антител свидетельствовали об адекватности иммунного ответа на

гнойную инфекцию. В то же время снижение окислительно-восстановительной функции нейтрофилов, а также изменение показателей Т-клеточного звена указывали на иммунологический дисбаланс и снижение резистентности организма.

Использование циклоферона в основной группе привело к коррекции показателей иммунограммы. В группе больных с длительностью заболевания до 5 суток: установлено увеличение CD3 —  $80,6 \pm 2,27\%$ , нарастание показателей CD4 —  $49,4 \pm 1,68\%$ , CD8 —  $29,4 \pm 1,76\%$  ( $p < 0,05$ ). В группе с длительностью 5 – 10 суток после лечения также отмечается достоверное восстановление уровней: CD3 —  $72,8 \pm 1,25\%$  ( $p < 0,05$ ), CD4 —  $54,4 \pm 1,10\%$  ( $p < 0,05$ ), CD8 —  $31,2 \pm 2,73\%$ . В группе с длительностью заболевания более 10 суток наиболее значимо увеличение субпопуляций Т-лимфоцитов CD3 —  $69,4 \pm 1,66\%$  ( $p < 0,05$ ), CD4 —  $35,7 \pm 1,23\%$  ( $p < 0,05$ ), CD8 —  $19,9 \pm 1,24\%$  ( $p < 0,05$ ) и восстановление иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 — 1,72.

В контрольной группе иммунологические показатели на 10 сутки исследования в 8 (21,6 %) наблюдениях имели тенденцию к улучшению, в 9 (24,3 %) случаях оставались неизменными, а в 20 (54,1 %) наблюдениях имели отрицательную динамику, причём эти нарушения были более выражены у пациентов с неблагоприятным клиническим течением раневого процесса.

### Заключение

Гнойные заболевания кисти у пациентов сопровождаются нарушением показателей Т-клеточного звена иммунитета, степень и характер изменений которых зависит в первую очередь от длительности заболевания. Применение циклоферона повышает эффективность лечения и сопровождается нормализацией иммунологических показателей, клиническим выздоровлением больных, положительным течением раневого процесса и цитологического пейзажа с отрицательными результатами идентификации микрофлоры.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко А.П. Клиническая эффективность эндосклеротомии при гнойных заболеваниях пальцев кисти в условиях хирургического стационара / Т.В. Казакова, В.И. Миронов, В.М. Данчинов // Журнал инфекц. патол. – Иркутск. – 2003. – Т.10, № 4. – С.47.
2. Конычев, А.В. Гнойная хирургия кисти / И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников // Хирургические инфекции. – СПб.: Питер, 2003. – С.457–509.
3. Любский, А.А. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний пальцев кисти / А.А. Любский. – М.: Янус, 2003. – <http://handsurg-kiev.narod.ru/piosur.html> (14 января 2006).
4. Дубровина, В.И. Основы инфекционной иммунологии: лекции / Науч.-исслед. противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. – Иркутск, 2005. – 59 с.
5. Пинегин, Б.В. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов / Б.В. Пинегин // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 12. – С. 3–8.
6. Чадаев, А.П. Иммуномодуляторы «Иммуномакс» и «Гепон» в комплексном лечении больных острой хирургической инфекцией / А.П. Чадаев, А.М. Нурписов, А.В. Пичугин, Р.И. Атауллаханов // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т.12, № 24. – С. 1427–1433.
7. Ступин, В.А. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике / В.А. Ступин, И. Е. Гридчик, А. Л. Коваленко. – М.: Тактик-Студио, 2005. – С. 56.

ПОСТУПИЛА: 28.03.2013



И.И. Куценко, М. С. Бабичева

## ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЦЕФАЛГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА

*Кубанский государственный медицинский университет,  
кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии*

*Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, E-mail: mariababicheva.82@gmail.com*

**Цель:** оптимизация оценки степени тяжести цефалгической формы предменструального синдрома с помощью исследования регуляторно-адаптивных возможностей организма при данной патологии.

**Материалы и методы:** обследованы 38 пациенток с цефалгической формой предменструального синдрома, которые были разделены на клинические группы в соответствии со степенью тяжести: группу с легкой степенью тяжести составили 15 пациенток; группу с тяжелой – 23 женщины. Группу контроля составили 20 условно здоровых женщин без проявлений предменструального синдрома. С помощью пробы сердечно-дыхательного синхронизма впервые в динамике менструального цикла оценены регуляторно-адаптивные возможности у больных с цефалгической формой предменструального синдрома.

**Результаты:** получены количественные показатели индекса регуляторно-адаптивного статуса, которые достоверно различаются в группах с легкой и тяжелой степенью предменструального синдрома и объективно отражают состояние пациенток.

**Выводы:** значения индекса регуляторно-адаптивного статуса могут служить дополнительным объективным критерием для оценки степени тяжести предменструального синдрома.

**Ключевые слова:** цефалгическая форма предменструального синдрома, степень тяжести, регуляторно-адаптивные возможности.

I.I. Kutshenko, M.S. Babicheva

## OPTIMIZATION ASSESSMENT OF SEVERITY CEPHALGIC FORM OF PREMENSTRUAL SYNDROME

*Kuban State Medical University,*

*Department of obstetrics, gynecology and perinatology*

*4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia, E-mail: mariababicheva.82@gmail.com*

**Purpose:** Optimization assessment of severity cephalgic form of premenstrual syndrome by examining the regulatory and adaptive abilities of the organism in this condition.

**Materials and Methods:** Examined 38 patients with cephalgic form of premenstrual syndrome, which were divided into clinical groups according to the severity of syndrome: group with mild comprised 15 patients, group with severe – 23 women. The control group consisted 20 apparently healthy women without symptoms of premenstrual syndrome. Using samples cardiorespiratory synchronism first time in the dynamics of the menstrual cycle assessed regulatory and adaptive abilities of patients with cephalgic form of premenstrual syndrome.

**Results:** The quantitative indicators of regulatory and adaptive index status, which differ significantly in the groups with mild to severe premenstrual syndrome and objectively reflect the status of the patients.

**Summary:** The index regulatory and adaptive status can serve as an additional objective criterion for assessing the severity of premenstrual syndrome.

**Keywords:** cephalgic form of premenstrual syndrome, severity, regulatory and adaptive abilities.





## Введение

**В** настоящее время одной из актуальных проблем гинекологии является предменструальный синдром (ПМС), в том числе и его цефалгическая форма, относящийся к числу наиболее распространенных и наименее изученных состояний [1]. Заболевание отмечается у 20-80% женщин репродуктивного возраста [2]. В литературе описано более 150 симптомов ПМС, встречающихся в разных сочетаниях. Ключевой характеристикой ПМС является то, что симптомы развиваются четко в лютеиновую фазу цикла и исчезают или значительно ослабевают с наступлением менструации [1-4].

Внимание к проблеме ПМС наряду с его значительной распространенностью обусловлено заметным влиянием на качество жизни женщин, тем более у 5-10% пациенток ПМС протекает в тяжелой форме [5, 6]. Причем большинство женщин с цефалгической формой ПМС первоначально обращаются к терапевту или неврологу по поводу головных болей, которые часто сочетаются с болями в сердце. И только при отсутствии эффекта от назначаемой терапии и при установлении связи появления симптомов заболевания с предменструальными днями обращаются к гинекологу [1, 4].

Несмотря на значительное число исследований, посвященных различным аспектам проблемы предменструального синдрома, диагностика ПМС по-прежнему представляет значительные трудности. Связано это с отсутствием определенных анамнестических, соматических или лабораторных патогномичных признаков, характерных для ПМС, а также недостаточным количеством объективных критериев для постановки точного диагноза. На современном этапе для верификации диагноза используются многочисленные шкалы и менструальные опросники, в которых интенсивность и оценка клинических проявлений ПМС проводится непосредственно пациенткой [6]. Диагноз ПМС становится очевидным, если удастся зарегистрировать свободную от симптомов фолликулиновую фазу и, напротив, выделить отягощенную симптомами лютеиновую фазу. Установить степень тяжести заболевания значительно сложнее, так как отсутствуют четкие диагностические критерии, а оценка интенсивности проявления симптомов субъективна и зачастую зависит от особенностей личности пациентки. Объективных количественных критериев для уточнения степени тяжести не существует.

Сложность лечения больных с цефалгической формой ПМС заключается в том, что, несмотря на многочисленные схемы и методы терапии, уменьшение или полное исчезновение симптомов в большинстве случаев отмечается только на фоне лечения, а после его прекращения клинические признаки ПМС возникают вновь [7]. Кроме того, нет ни одного лекарственного препарата, который бы был эффективен в отношении всех симптомов ПМС одновременно [2, 7]. Необходимо отметить, что эффективность лечения существенным образом зависит от правильной диагностики. Важно правильно установить не только форму ПМС, но и степень тяжести заболевания, от которой зависит выбор рациональной тактики ведения. При неверной оценке степени тяжести ПМС лечение имеет низкую клиническую эффективность, назначается несвоевременно, что приводит к нарастанию тяжести заболевания и переходу его в более тяжелое течение.

В связи с тем, что объективная оценка симптоматики ПМС крайне затруднительна, представляет значительные сложности, а главное – субъективна, возникла необходимость поиска объективного количественного критерия для диагностики степени тяжести ПМС. Оптимизация оценки степени тяжести ПМС может рассматриваться с точки зрения оценки функционального состояния организма по индексу регуляторно-адаптивного статуса. В этом плане перспективным представляется применение пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) для оценки регуляторно-адаптивных возможностей, что позволяет интегративно оценить функциональное состояние организма при различных патологических состояниях. Проба основана на представлениях, выдвинутых В. М. Покровским, об иерархической системе формирования ритма сердца [8, 9]. Проба СДС неспецифична и способна отражать регуляторно-адаптивные возможности различного контингента здоровых и больных людей.

Факт возможности количественной оценки параметров СДС, а именно ширины диапазона и длительности развития синхронизации на минимальной границе, позволяет рассчитать такой показатель, как индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС), на основании которого можно оценить регуляторно-адаптивные возможности организма в целом. Поэтому метод может быть использован в качестве объективного теста, характеризующего состояние и динамику функционирования регуляторных систем организма при различных заболеваниях, в том числе и при цефалгической форме предменструального синдрома.

Цель работы - оптимизация оценки степени тяжести цефалгической формы предменструального синдрома с помощью исследования регуляторно-адаптивных возможностей организма, что формирует новый, дополнительный подход к обследованию больных с ПМС.

## Материалы и методы

Было обследовано 38 женщин с цефалгической формой предменструального синдрома в возрасте от 23 до 37 лет ( $M = 33 \pm 1,7$ ). Для верификации диагноза использовали менструальный дистресс-опросник с оценкой интенсивности клинических проявлений. Контрольную группу составили 20 условно здоровых женщин в возрасте 23-35 лет ( $M = 32 \pm 2,1$ ) без симптомов ПМС. Длительность течения предменструального синдрома колебалась от 6 до 14 лет ( $M = 7,2 \pm 1,2$ ). При этом большинство женщин отметили, что по поводу ПМС не лечились, и с возрастом их состояние ухудшилось, что, в целом, соответствует данным, описанным в литературе [4, 10]. Длительность и нарастание симптоматики наблюдалось от 6 до 12 дней ( $M = 9,7 \pm 0,7$ ).

В зависимости от степени тяжести ПМС были сформированы 2 клинические группы больных: группу с легкой степенью тяжести составили 15 пациенток в возрасте 23-33 лет ( $M = 30 \pm 1,2$ ); группу с тяжелой – 23 женщины возрастом 30-37 лет ( $M = 34 \pm 1,6$ ). Оценка степени тяжести ПМС проводилась по классификации М. Н. Кузнецовой, в которой учитывается количество симптомов, длительность и интенсивность их проявления [11]. Тип головной боли определялся согласно диагностическим критериям, разработанным Международным Обществом по головным болям (1988).





Оценка параметров сердечно-дыхательного синхронизма проводилась трижды в динамике менструального цикла: за 8 и 2 дня до менструации и на 7 день нового менструального цикла, когда симптомы у большинства пациенток должны исчезнуть. На приборе «ВНС-Микро» с помощью системы для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека [8, 9] у обследуемых женщин осуществляли регистрацию дыхания и электрокардиограммы, проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма с последующим автоматическим определением индекса регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС). Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с расчетом средней арифметической ( $M$ ), ошибки средней арифметической ( $m$ ) и коэффициента достоверности Стьюдента ( $t$ ). Различия являлись достоверными при  $p < 0,01$ .

### Результаты и обсуждение

Наличие головной боли в предменструальные дни имело решающее значение для постановки диагноза це-

фалгической формы ПМС. При этом у каждой пациентки обязательно учитывался тип головной боли согласно международной классификации, разработанной Международным обществом по головным болям [4].

Головные боли регистрировали у всех 38 пациенток. Чаще (37%) боли были по типу мигрени и носили приступообразный характер, были локализованы преимущественно в одной половине головы - в глазнично-лобно-височной области, часто сопровождалась тошнотой и рвотой. У 10 (26%) пациенток имели место головные боли напряжения: диффузные головные боли, распространенные по всей голове, сжимающего, давящего характера. Чаще боль была двусторонней. А у 7 (18,5%) женщин наблюдалась головная боль приступообразного, пульсирующего, распирающего характера, в основном локализованная в области затылка. Такой тип головной боли относится к сосудистым и часто сопровождается покраснением и отеком лица, подъемом артериального давления при приступе. Кроме того, 7 (18,5%) пациенток не смогли описать точную картину головных болей, что говорило об их смешанном характере.

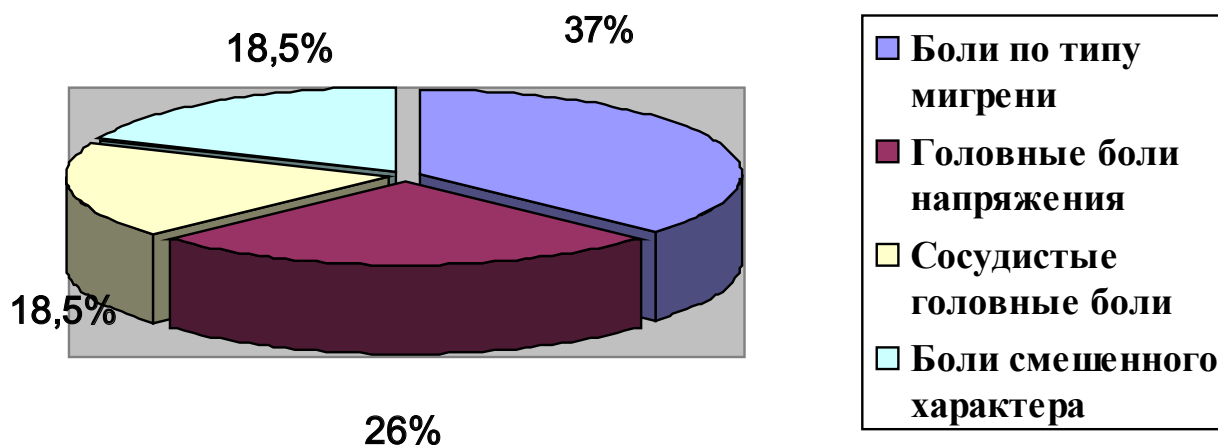


Рисунок 1. Соотношение различных видов головных болей при цефалгической форме ПМС

Головные боли часто сопровождалась другими симптомами, влияющими на общее самочувствие и трудоспособность пациенток: тошнота отмечалась у 35 (92%) женщин, головокружение – 34 (89%), рвота – 19 (50%), покраснение и отечность лица при приступе лица – 16 (42%), онемение рук – 15 (39%), боли в области сердца – 16 (42%), подъем артериального давления при приступе – 11 (28%).

Изменения индекса регуляторно-адаптивного статуса при цефалгической форме ПМС в зависимости от дня менструального цикла, а также степени тяжести синдро-

ма представлены в таблицах 1, 2, 3.

Индекс регуляторно-адаптивного статуса при тяжелой степени цефалгической формы ПМС за 8 дней до менструации был меньше ИРАС при легкой степени тяжести на 24%. Происходило это значительное снижение индекса как за счет резкого уменьшения диапазона синхронизации на 13%, так и за счет увеличения длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона на 10% (табл. 1).



Таблица 1

**Параметры сердечно-дыхательного синхронизма, ИРАС у женщин с цефалгической формой ПМС за 8 дней до менструации в зависимости от степени тяжести ( $M \pm m$ )**

| Параметры                                                                           | Легкая степень тяжести<br>n=15 | Тяжелая степень тяжести<br>n=23 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                     | 1                              | 2                               |
| Исходная частота сердечных сокращений в минуту                                      | 82,5±0,3                       | 82,7±0,2<br>P>0,05              |
| Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту   | 81,9±0,2                       | 80,0±0,1<br>P<0,001             |
| Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту  | 96,9±0,2                       | 93,1±0,2<br>P<0,001             |
| Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту                        | 15,0±0,1                       | 13,1±0,1<br>P<0,001             |
| Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах | 37,6±0,2                       | 41,3±0,2<br>P<0,001             |
| Индекс регуляторно-адаптивного статуса                                              | 40,1±0,1                       | 30,4±0,3<br>P<0,001             |

**Примечание (здесь и далее):**

P – показатель достоверности между данными столбцов 1 и 2.

Анализируя параметры сердечно-дыхательного синхронизма и индекс регуляторно-адаптивного статуса за 2 дня до менструации, отметим, что показатель ИРАС при тяжелой степени ПМС снижен на 19% по сравнению с лег-

кой степенью тяжести в большей степени за счет увеличения на 13% длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона (табл. 2).

Таблица 2

**Параметры сердечно-дыхательного синхронизма, ИРАС у женщин с цефалгической формой ПМС за 2 дня до менструации в зависимости от степени тяжести ( $M \pm m$ )**

| Параметры                                                                           | Легкая степень тяжести<br>n=15 | Тяжелая степень тяжести<br>n=23 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                     | 1                              | 2                               |
| Исходная частота сердечных сокращений в минуту                                      | 84,2±0,8                       | 83,3±0,5<br>P>0,05              |
| Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту   | 82,6±0,2                       | 81,2±0,5<br>P>0,05              |
| Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту  | 97,4±0,2                       | 94,7±0,7<br>P<0,001             |
| Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту                        | 14,8±0,1                       | 13,5±0,2<br>P<0,001             |
| Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах | 38,4±0,3                       | 43,3±0,5<br>P<0,001             |
| Индекс регуляторно-адаптивного статуса                                              | 38,8±0,3                       | 31,6±0,2<br>P<0,001             |

На 7 сутки нового менструального цикла отмечается снижение ИРАС на 19% при тяжелой степени цефалгической формы ПМС относительно ИРАС при легкой степени тяжести синдрома. Наблюдается это за счет умень-

шения диапазона синхронизации на 14%, а также за счет увеличения длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона на 12% (табл. 3).



Таблица 3

**Параметры сердечно-дыхательного синхронизма, ИРАС у женщин с цефалгической формой ПМС на 7 сутки нового менструального цикла в зависимости от степени тяжести ( $M \pm m$ )**

| Параметры                                                                           | Легкая степень тяжести<br>n=15 | Тяжелая степень тяжести<br>n=23 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                     | 1                              | 2                               |
| Исходная частота сердечных сокращений в минуту                                      | 83,7 $\pm$ 0,2                 | 86,6 $\pm$ 0,1<br>P<0,001       |
| Минимальная граница диапазона синхронизации в кардио-респираторных циклах в минуту  | 86,3 $\pm$ 0,1                 | 87,3 $\pm$ 0,1<br>P<0,001       |
| Максимальная граница диапазона синхронизации в кардио-респираторных циклах в минуту | 101,5 $\pm$ 0,2                | 100,4 $\pm$ 0,1<br>P>0,05       |
| Диапазон синхронизации в кариореспираторных циклах в минуту                         | 15,2 $\pm$ 0,2                 | 13,1 $\pm$ 0,2<br>P<0,001       |
| Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах | 37,3 $\pm$ 0,1                 | 41,7 $\pm$ 0,2<br>P<0,001       |
| Индекс регуляторно-адаптивного статуса                                              | 39,3 $\pm$ 0,1                 | 32,0 $\pm$ 0,3<br>P<0,001       |

При сравнении между собой показателей ИРАС при легкой степени тяжести цефалгической формы ПМС в различные дни менструального цикла также отмечается их изменение. За 2 дня до менструации наблюдается снижение индекса на 3% относительно показателя за 8 дней до менструации. При этом на 7 день нового менструального цикла ИРАС увеличивается на 1% относительно показателя за 2 дня до менструации.

При тяжелой степени цефалгической формы ПМС за 2 дня до менструации отмечается увеличение ИРАС на 4% в сравнении с индексом за 8 дней до менструации. К 7 дню нового менструального цикла также происходит увеличение ИРАС на 5% по отношению к показателю за 8 дней до менструации. Детальная интерпретация указанного изменения параметров СДС и индекса регуляторно-адаптивного статуса, по-видимому, дело будущего, требующее как накопление данных об этиологии и патогенезе ПМС, так и физиологического обоснования взаимосвязи их динамики.

Необходимо отметить, что индекс регуляторно-адаптивного статуса в динамике менструального цикла у пациенток с цефалгической формой ПМС независимо от степени тяжести был достоверно ниже, чем ИРАС в контрольной группе пациенток без проявлений ПМС. В фолликулиновую фазу ИРАС в группе контроля составил 186,0 $\pm$ 0,1, а в лютеиновую фазу - 59,1 $\pm$ 0,1 соответственно (P<0,001).

Таким образом, в результате проведенного исследования получены данные, которые наглядно демонстрируют изменение параметров СДС как показателя регуляторно-адаптивных возможностей в динамике менструального цикла и свидетельствуют о том, что при различных степенях тяжести цефалгической формы ПМС происходят существенные изменения на всех уровнях адаптации организма. Полученные количественные значения ИРАС в динамике менструального цикла у пациенток с ПМС достоверно ниже, чем показатели контрольной группы женщин. Кроме того, различия между показателями в группах с легким и тяжелым течением цефалгической формы ПМС объективно отражают состояние пациенток. При

этом наибольшее снижение ИРАС отмечено за 2 дня до менструации в группе пациенток с легкой степенью тяжести синдрома, что полностью соответствует клинической картине заболевания. В группе пациенток с тяжелой степенью тяжести цефалгической формы ПМС отмечается значительное снижение ИРАС по отношению к показателям пациенток с легкой степенью тяжести ПМС как за 8 и за 2 дня до менструации, так и на 7 день нового менструального цикла, когда симптоматика исчезает у большинства пациенток. Это указывает на значительные изменения, происходящие в организме при тяжелой степени цефалгической формы ПМС, которые требуют более широкого терапевтического подхода.

### Выводы

1. Предменструальный синдром приводит к снижению регуляторно-адаптивных возможностей организма. Это проявляется снижением индекса регуляторно-адаптивного статуса как в фолликулиновую, так и в лютеиновую фазу менструального цикла.
2. Изменения регуляторно-адаптивных возможностей при цефалгической форме предменструального синдрома связаны с его цикличностью и определяются динамикой менструального цикла. Индекс регуляторно-адаптивного статуса уменьшается с 8 суток до 2 суток до менструации и увеличивается к 7 суткам нового менструального цикла.
3. Индекс регуляторно-адаптивного статуса отражает степень тяжести цефалгической формы предменструального синдрома. Значение индекса регуляторно-адаптивного статуса тем меньше, чем тяжелее протекает предменструальный синдром.
4. Индекс регуляторно-адаптивного статуса является дополнительным объективным диагностическим тестом для оценки степени тяжести предменструального синдрома, в том числе и цефалгической его формы, что имеет решающее значение для назначения эффективной терапии и результата дальнейшего лечения.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Сасунова Р.А. Предменструальный синдром. / Р. А. Сасунова, Е. А. Межевитинова // Гинекология. – 2010. – №6, том 12 - С. 34-40.
2. Макарова И.И. Клинико-патогенетические аспекты предменструального синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.И. Макарова. – М., 2007. – 48 с.
3. Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – М.: Геотар-Медиа, 2010. – 247 с.
4. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – М., 2005. – 632 с.
5. Deuster P. A. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome / Deuster P.A., Adera T., South-Paul J. // Arch Fam Med. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 122–128.
6. Silva C. M. Population study of premenstrual syndrome / Silva C.M., Gigante D. P., Carret M. L., Fassa A. G. // Rev Saude Publica – 2006. – Vol. 40, №1. – P. 47–56.
7. Dickerson L.M. Premenstrual syndrome/ Dickerson L.M., Mazyck P. J., Hunter M. N. // American Family Physician. – 2003. – Vol. 67, №8. – P. 325-332
8. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма / В. М. Покровский. – Краснодар, 2010. – 243 с.
9. Покровский В. М. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека / В. М. Покровский, В.В. Пономарев, В. В. Артющков, Е. В. Фомина, С. Ф. Гриценко, С. В. Полищук // Патент № 86860 от 20 сентября 2010 года.
10. Тарасова М.А Предменструальный синдром: методическое пособие / М.А. Тарасова, Т.М. Лекарева, В.В. Потин, Н.Н. Перова. – СПб, 2007. – 48 с.
11. Кузнецова М.Н. Предменструальный синдром и его лечение. Акушерство и гинекология / М. Н. Кузнецова – М.: Медицина, 1973. – 55 с.

ПОСТУПИЛА: 28.02.2013





**А.А. Лебеденко, Т.Д. Тараканова, Т.А. Яновская**

## **ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра детских болезней № 2,  
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: taty\_ana87@mail.ru*

**Цель:** сравнить диагностическую эффективность геометрических и спектральных методов анализа variability сердечного ритма в оценке состояния вегетативной нервной системы у подростков с артериальной гипертензией.

**Материалы и методы:** в рамках исследования обследовано 55 пациентов (38 мальчиков и 17 девочек) с жалобами на повышение артериального давления. Оценка состояния вегетативного гомеостаза осуществляли при помощи геометрических и спектральных методов анализа variability сердечного ритма с использованием кардиоанализатора «АНКАР-131».

**Результаты:** по данным геометрических и спектральных методов анализа variability сердечного ритма вегетативный статус у большинства подростков со стабильной и лабильной артериальной гипертензией характеризовался сбалансированностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, однако у части пациентов со стабильной артериальной гипертензией выявлена гиперсимпатикотония, свидетельствующая о перенапряжении регуляторных систем организма.

**Заключение:** геометрические и спектральные методы анализа variability сердечного ритма имеют одинаковую диагностическую эффективность в оценке вегетативного статуса у подростков с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, анализ variability сердечного ритма.

**A.A. Lebedenko, T.D. Tarakanova, T.A. Yanovskaya**

## **GEOMETRICAL AND SPECTRAL METHODS OF HEART RATE VARIABILITY IN ADOLESCENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

*Rostov State Medical University,  
Department of Childhood Illness №2  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: taty\_ana87@mail.ru*

**Purpose:** To compare the diagnostic efficacy of the geometric and spectral analysis methods of heart rate variability in the assessment of the autonomic nervous system in adolescents with hypertension.

**Materials and methods:** 55 patients (38 boys and 17 girls) with complaints of high blood pressure were examined. Assessment of autonomic homeostasis by the geometric and spectral analysis methods of heart rate variability using cardioanalyzer «ANKAR-131».

**Results:** According to the geometric and spectral methods of heart rate variability analysis vegetative state for most teens with a stable and labile hypertension characterized by balance of sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system, but in some patients with stable arterial hypertension hypersympathicotonia indicating overvoltage regulatory systems of the body.

**Summary:** Geometric and spectral analysis methods of heart rate variability have the same diagnostic efficacy in the evaluation of vegetative status in adolescents with hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, analysis of heart rate variability.



## Введение

Во всём мире артериальная гипертензия (АГ) является одной из самых актуальных проблем кардиологии. Это связано с тем, что АГ, обуславливая высокую заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии, характеризуется широкой распространённостью и отсутствием адекватного контроля в масштабах популяции.

По данным ряда исследований АГ регистрируется среди детей и подростков в 2,4-18% случаев, причем у каждого третьего пациента с повышенным артериальным давлением (АД) в детстве в последующем гипертензия имеет прогрессирующее течение [1].

Этиологические факторы развития АГ разнятся в зависимости от возрастного периода: у детей грудного и дошкольного возраста наиболее частыми причинами являются аномалии развития сосудов, у детей 7-12 лет – патология почек, центральной нервной системы (ЦНС), эндокринные нарушения. В подростковом периоде на первый план выходит первичная (эссенциальная) АГ [2].

Генез АГ сложен, обусловлен многообразием гемодинамических и патофизиологических нарушений, влиянием различных нейрогуморальных факторов, приводящих к нарушению ауторегуляции сосудистого тонуса. Классической концепцией этиологии и патогенеза эссенциальной АГ является нейрогенная теория Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова (1922), основу которой составляет центральная дисрегуляция вегетативного отдела нервной системы (ВНС) с повышением активности симпатoadреналового звена. В результате этого повышается тонус артериальных сосудов, избыточно стимулируется работа сердца, увеличивается минутный выброс крови. Одновременно с этими процессами усиливается функциональная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, которые поддерживают гемодинамические нарушения, а это, в свою очередь, влечет за собой стойкое и значительное повышение АД [3].

Исходя из вышесказанного, детальная оценка вегетативных взаимодействий у подростков с АГ может внести вклад не только в понимание патогенеза заболевания, но и в концепцию ранней диагностики и дифференцированного подбора терапии.

Для оценки функционального состояния ВНС оптимальным с практической точки зрения является анализ variability сердечного ритма (ABCP) [4]. Наибольшее применение в России получила вариационная пульсометрия, соответствующая геометрическим методам по европейско-американским стандартам, сущность которой заключается в получении закона распределения кардиоинтервалов как случайных величин. Новым методом является анализ спектральной плотности мощности колебаний, позволяющий детализировать и более точно оценить активность отдельных уровней управления ритмом сердца [5].

Цель работы - изучение состояния ВНС у подростков с АГ при помощи геометрических и спектральных методов анализа BCP, а также оценка их сравнительной диагностической эффективности.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 55 подростков в возрасте от 12 до 18 лет (38 мальчиков и 17 девочек) с жалобами на периодиче-

ское повышение АД. У всех обследуемых была исключена симптоматическая АГ посредством проведённого комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования, включавшего общеклинические исследования, биохимический анализ крови, липидограмму, оценку гормональной функции щитовидной железы, надпочечников, гипофиза, электрокардиографию, а также ультразвуковое исследование сердца, щитовидной железы, надпочечников, почек с определением кровотока в почечных сосудах.

Обязательным диагностическим тестом являлось суточное мониторирование АД, по результатам которого пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу составили 27 подростков со стабильной АГ (индекс времени гипертензии (ИВГ) не менее 50% в дневное и/или ночное время); 2 группа - 15 пациентов с лабильной АГ (ИВГ 25-50%) и 3 группа в количестве 13 человек имела значения ИВГ не более 25% и была расценена как группа детей с синдромом вегетативной дисфункции (СВД).

Состояние ВНС определяли путем оценки исходного вегетативного тонуса (ИВТ) по диагностическим таблицам А.М. Вейна [6], адаптированных для детского возраста. Для детальной оценки вегетативного гомеостаза применяли ABCP, позволяющий не только оценивать соотношение между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС, но и судить об общей активности регуляторных механизмов и нейрогуморальной регуляции сердца. ABCP проводили при помощи программно-аппаратного комплекса «Кардиоанализатор АНКАР-131» (Россия).

Наряду с традиционным методом вариационной пульсометрии (ВП), использовали спектральный анализ (СА) BCP, количественно оценивающий различные частотные составляющие колебаний ритма сердца. По данным ВП вычисляли индекс напряжения (ИН) регуляторных систем и триангулярный индекс (ТИ). Эйнтонию (ЭТ) констатировали при ИН от 30 до 90 усл.ед., ТИ от 2,2 до 5,2 усл.ед.; ваготонию (ВТ) при ИН от 1 до 29 усл.ед., ТИ от 0 до 2,1 усл.ед.; симпатикотонию (СТ) – при ИН более 90 усл.ед., ТИ более 5,2 усл.ед., гиперсимпатикотонию (ГСТ) – при ИН более 200 усл.ед. Спектральный анализ BCP позволил в процентном соотношении представить высокочастотные (High Frequency – HF), низкочастотные (Low Frequency – LF) и очень низкочастотные (Very Low Frequency – VLF) спектральные компоненты. В качестве интегрального показателя СА использовали индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF, в норме составляющий от 0,5 до 2,0 усл. ед. Значения LF/HF менее 0,5 усл. ед. соответствуют ВТ, более 2,0 усл. ед. – СТ.

Анализ BCP проводили двукратно: в исходном состоянии и через 1 час после нагрузочного теста на тредмиле, проведённом по модифицированному протоколу Брюса.

Полученные результаты обработаны при помощи методов интервального анализа математического ожидания с заданной вероятностью 0,9. Для статистической обработки данных применялись пакеты программ MS Excel и Statistica 6.0.

## Результаты и их обсуждение

При оценке состояния ВНС по диагностическим таблицам А.М. Вейна установлено, что дисфункция ВНС во всех группах представлена в основном тахикардией, цефалгиями, различными вариантами нарушения сна



(симпатические признаки), а также склонностью к синкопальным состояниям, гипергидрозом конечностей, мигреноподобными цефалгиями (парасимпатические признаки).

Анализ ВСР (табл. 1) позволил более детально оценить функциональное состояние различных отделов ВНС. Так, по данным ВП и СА у пациентов 1 группы в большинстве случаев (56 и 63% соответственно) констатирована ЭТ. Симпатикотония отмечена у 37% подростков, причём у 11% по данным ВП выявлена гиперсимпатикотония с абсолютными значениями ИН до 860 усл. ед. При СА у пациентов этой группы не отмечено ваго-

тонической направленности ИВТ, при ВП выявлено лишь 7% подростков с ваготонией. У пациентов с лабильной АГ также преобладала ЭТ (47% по данным ВП и 53% по данным СА), при этом уровень ВГ был несколько выше, чем у пациентов 1 группы (13% по данным ВП и 7% по данным СА). Симпатикотония отмечена у 40% пациентов, однако случаев ГСТ не выявлено. У подростков с СВД интерпретация кардиоинтервалографии посредством ВП и СА была различной. По данным ВП преобладала ВТ (54%), при этом СТ отмечена у 38% подростков, ЭТ – у 8%. При СА ВСР у подавляющего числа пациентов (85%) выявлена ЭТ, а СТ констатирована лишь у 15%.

Таблица 1

**Характеристика исходного вегетативного статуса у подростков с артериальной гипертензией и с синдромом вегетативной дисфункции**

| Характеристика исходного вегетативного статуса | 1 группа (n=27) |    | 2 группа (n=15) |    | 3 группа (n=13) |    |
|------------------------------------------------|-----------------|----|-----------------|----|-----------------|----|
|                                                | абс.            | %  | абс.            | %  | абс.            | %  |
| Исходный вегетативный тонус по данным ВП       |                 |    |                 |    |                 |    |
| Эйтония                                        | 15              | 56 | 7               | 47 | 1               | 8  |
| Ваготония                                      | 2               | 7  | 2               | 13 | 7               | 54 |
| Симпатикотония                                 | 7               | 26 | 6               | 40 | 5               | 38 |
| Гиперсимпатикотония                            | 3               | 11 | 0               | 0  | 0               | 0  |
| Исходный вегетативный тонус по данным СА       |                 |    |                 |    |                 |    |
| Эйтония                                        | 17              | 63 | 8               | 53 | 11              | 85 |
| Ваготония                                      | 0               | 0  | 1               | 7  | 0               | 0  |
| Симпатикотония                                 | 10              | 37 | 6               | 40 | 2               | 15 |

При оценке характера и достоверности изменений основных показателей вегетативного статуса через 1 час после нагрузочного теста на тредмиле (табл. 2) у пациентов со стабильной АГ выявлено значимое уменьшение индекса напряжения и увеличение триангулярного индекса, соответствующие снижению активности симпатического звена ВНС. По данным СА у пациентов этой группы отмечено увеличение низкочастотных (LF) и уменьшение очень низкочастотных (VLF) спектральных компонентов, что свидетельствует об усилении активности вазомоторного центра, увеличении нейрогуморальных влияний на сердечно-сосудистую систему. Значимых изменений

индекса вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) не выявлено.

У подростков с лабильной АГ констатировано достоверное уменьшение ИН и LF/HF, что так же, как и у пациентов 1 группы, свидетельствует о снижении активности симпатического звена ВНС.

У пациентов с СВД значимых изменений показателей ВП и интегрального показателя СА не выявлено, однако отмечены изменения спектральных составляющих, соответствующие усилению активности парасимпатического отдела ВНС, вазомоторного центра, увеличению нейрогуморальных влияний на сердечно-сосудистую систему.

Таблица 2

**Характеристика изменений основных показателей вегетативного статуса через 1 час после дозированной физической нагрузки\***

| Показатели вегетативного статуса | 1 группа (n=27) | 2 группа (n=15) | 3 группа (n=13) |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Индекс напряжения                | ↓               | ↓               | Без изменений   |
| Триангулярный индекс             | ↑               | Без изменений   | Без изменений   |
| HF (%)                           | Без изменений   | Без изменений   | ↑               |
| LF (%)                           | ↑               | Без изменений   | ↑               |
| VLF (%)                          | ↓               | Без изменений   | ↓               |
| LF/HF                            | Без изменений   | ↓               | Без изменений   |

\* Оценка достоверности произведена с помощью методов интервального анализа математического ожидания с заданной вероятностью 0,9



Таким образом, геометрические и спектральные методы анализа ВСР у пациентов со стабильной и лабильной АГ продемонстрировали одинаковую диагностическую эффективность в оценке ИВТ, в то время как у подростков с СВД вариационная пульсометрия оказалась более информативной в выявлении дисфункции ВНС. Спектральный анализ у подростков этой группы продемонстрировал большую чувствительность по сравнению с вариационной пульсометрией после дозированной физической нагрузки, полученной пациентами.

### Заключение

Вегетативный статус у большинства подростков со стабильной и лабильной АГ характеризуется сбалансиро-

ванностью симпатического и парасимпатического отделов ВНС, однако у части пациентов со стабильной АГ выявлена гиперсимпатикотония, свидетельствующая о перенапряжении регуляторных систем организма. Вариационная пульсометрия и спектральный анализ ВСР имеют одинаковую диагностическую эффективность в оценке вегетативного статуса у подростков с АГ. У подростков с СВД метод вариационной пульсометрии более информативен в оценке ИВТ, однако спектральный анализ более чувствителен к изменениям параметров вегетативной регуляции у пациентов после дозированной физической нагрузки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Л.М. Детская кардиология и ревматология. М.: МИА. - 2011. - 578с.
2. Чесникова А.И., Кошенская И.Н. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Ростов н/Д. - 2007. - 42 с.
3. Ольбинская Л.И., Железных Е.А. Идеи А.Л.Мясникова в фармакотерапии гипертонической болезни на рубеже веков // ТОП-Медицина. - 1999. - Т. 8, № 5. - С. 7-10.
4. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001. - №3. - С. 108-127.
5. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма. Медико-физиологические аспекты [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.ramena.ru/page.php?24>, свободный.
6. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА. - 2000. - 752 с.

ПОСТУПИЛА: 18.03.2013





Л.Н. Мамедова<sup>1</sup>, Г.Н. Тарасова<sup>1</sup>, Е.А. Чумакова<sup>2</sup>, И.Г. Столярова<sup>1</sup>

## ДИНАМИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ TOLL-РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail: lili.mamedova@yandex.ru

<sup>2</sup>МБУЗ «Городская больница №1» им. Н.А. Семашко

городская иммунологическая лаборатория

Россия, 344000, г. Ростов-на-Дону, пр. Ворошиловский, 105.

Цель: динамическое определение TLR 2,4,6 у больных с рецидивом ЯК с оценкой возможности использования показателей, характеризующих состояние системы TLR, в качестве маркеров достижения ремиссии.

Материалы и методы: В исследовании приняло участие 86 больных с рецидивом ЯК, 39 из которых достигли клинико-эндоскопической ремиссии. Экспрессию TLR на моноцитах периферической крови определяли в иммунофлуоресцентном тесте с использованием мышиных моноклональных антител к TLR2 (CD14+CD282+), TLR4 (CD14+CD284+) и TLR6 (CD14+CD286+), конъюгированных с FITC (изотиоцианат флуоресцеина) и PE (фикоэритрин) - меченые (HyCultbiotechnology, Голландия).

Результаты: количества моноцитов, экспрессирующих TLR 2,4,6 находились в прямой зависимости от стадии и течения заболевания.

Заключение: возможно использование количества моноцитов, экспрессирующих TLR 2,4,6 в качестве маркера достижения клинической ремиссии ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, врожденный иммунитет, toll-like receptors..

L.N. Mamedova<sup>1</sup>, G.N. Tarasova<sup>1</sup>, E.A. Chumakova<sup>1</sup>, I.G. Stolyarova<sup>1</sup>

## DYNAMICALLY DETERMINE TOLL-RECEPTORS PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

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

Department propaedeutic of internal medicine

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

<sup>2</sup>Semashko «Hospital №1»

City immunological laboratory

105, Voroshilovsky av., Rostov-on-Don, 344000, Russia.

Purpose: Dynamic determination of TLR 2,4,6 in patients with relapsed UC with an assessment of the use of indicators characterizing the state of TLR, as markers of remission.

Materials and Methods: The study included 86 patients with recurrent UC, 39 of which have reached clinical and endoscopic remission. TLR expression on peripheral blood monocytes was determined in immunofluorescence test using monoclonal antibodies to TLR2 (CD14+CD282+), TLR4 (CD14+CD284+) и TLR6 (CD14+CD286+), conjugated with FITC (fluorescein isothiocyanate) and PE (phycoerythrin) - labeled (HyCultbiotechnology, Holland).

Results: number of monocytes expressing TLR 2,4,6 increased activation of the inflammatory process, with remission rates expression of TLR 2,4,6 not different from those in the control group.

Conclusion: you can use the number of monocytes expressing TLR 2,4,6 as a marker of remission.

Keywords: ulcerative colitis, innate immunity, toll-like receptors.



## Введение

Язвенный колит (ЯК) является хроническим идиопатическим заболеванием желудочно-кишечного тракта, поражающим толстую кишку и представляющим одну из основных нозологических форм, входящих в группу воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Этиология ЯК до сих пор неизвестна, но заболевание рассматривается как многофакторное, с участием генетических, иммунологических и экологических компонентов. Из факторов окружающей среды выделяют, в первую очередь, инфекционные агенты, нарушающие естественную микрофлору кишечника. При этом известно, что кишечная стенка представляет первое препятствие на пути проникновения бактерий в виде многокомпонентной системы, где механическим барьером является кишечный эпителий, иммунным - лимфоидная ткань кишечника, кишечная слизь, продуцирующая иммуноглобулины, антимикробные пептиды, а кишечная микрофлора представляет собой биологическую преграду [1]. Кроме этого, она непрерывно контролирует состав микробиоты кишечника и обеспечивает выработку эндогенных антимикробных факторов для поддержания иммунного гомеостаза. Установлено, что бактерии играют ключевую роль в инициации и прогрессии ВЗК, и врожденные иммунные процессы, которые являются жестко определенными структурными компонентами микробного мира, интегральные участники развития воспаления, ассоциированного с ВЗК. В настоящее время известно, что стимулировать мощный иммунный ответ вследствие взаимодействия со структурами клеточной стенки могут так называемые образраспознающие рецепторы, среди которых наиболее изучены toll-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLR) [2]. В организме млекопитающих обнаружено 11 TLR, каждому из которых соответствует свой лиганд, при взаимодействии с которым в дальнейшем запускается каскад реакций, приводящих к ответу организма [2]. Можно предположить, что в случае сбоя в системе врожденного иммунного ответа гиперактивация TLRs эндогенными лигандами бактерий может быть одним из основных механизмов реактивации хронического воспаления в толстой кишке и формирования раннего рецидива ЯК. Снижение экспрессии TLR следует расценивать как признак иммунодефицитного состояния организма [3, 4].

Цель исследования - динамическое определение TLR 2,4,6 у больных с рецидивом ЯК с оценкой возможности использования показателей, характеризующих состояние системы TLR, в качестве маркеров достижения ремиссии.

## Материалы и методы

В исследовании приняло участие 86 больных (37 - мужчин, 49 - женщин) с рецидивом ЯК. Средний возраст составил  $38,7 \pm 12,9$  лет, в группе контроля - 20 практически здоровых добровольцев в возрасте  $26,1 \pm 1,9$  лет. В ходе исследования 39 (45,3%) больных достигли стадии клиническо-эндоскопической ремиссии. Под клинико-эндоскопической ремиссией понимали отсутствие или незначительную выраженность основных клинических симптомов и полное заживление слизистой оболочки, под рецидивом заболевания - появление типичных симпто-

мов заболевания у больных с ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанно или медикаментозно поддерживаемой [5]. Диагноз больных устанавливался после выполнения стандартного протокола клинико-инструментального обследования, включающего эндоскопические и морфологические методы исследования. Лечение осуществлялось в соответствии со стандартами ведения больных с воспалительными заболеваниями кишечника [5].

В зависимости от локализации (распространенности) воспалительного процесса больные были стратифицированы на 3 группы: 1 группа - 15 (17,4%) больных с дистальной формой ЯК, 2 группа - 42 (48,8%) больных с левосторонней формой и 3 группа - 29 (33,7%) больных с тотальной формой заболевания. Преобладали больные со средне-тяжелым и тяжелым течением ЯК: 45 (52,3%) и 28 (32,6%) больных соответственно, легкая форма ЯК отмечалась у 13 больных (15,1%).

Экспрессию TLR на моноцитах периферической крови определяли в иммунофлуоресцентном тесте. Оценивали процент моноцитов (CD14<sup>+</sup> -клеток), несущих на своей поверхности TLR 2,4,6. Для этого проводили поверхностное окрашивание клеток моноклональными антителами (MkAT), конъюгированными с фикоэритрином (PE), к маркеру моноцитов CD14 (Beckman Coulter, США) и мышиными моноклональными антителами к TLR2 (CD14<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>), TLR4 (CD14<sup>+</sup>CD284<sup>+</sup>) и TLR6 (CD14<sup>+</sup>CD286<sup>+</sup>), конъюгированными с FITC (изотиоцианат флуоресцеина) и меченые PE (фикоэритрин) (HyCultbiotechnology, Голландия). В исследовании также использовали соответствующие изотипические контроли, подготовленные аналогичным образом. Двухцветный анализ проводили на проточном лазерном цитофлуориметре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США). Для статистической обработки данных использовался пакет Access, Excel программы Microsoft Office 2010. Данные, полученные с использованием встроенных математических модулей Access Microsoft Office 2010, были подвергнуты полному статистическому анализу с использованием программ БИОСТАТ 4.03 и Statistica release 6.0 for Windows (StatSoft, USA). В различных статистических ситуациях (количественные, качественные показатели; малые группы, ассиметричное распределение) использовались как параметрические, так и непараметрические статистические критерии. Полученные результаты оценивали как статистически значимые при значениях  $p < 0,05$ . Все данные представлены в виде средних величин  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ).

## Результаты и обсуждение

Средние значения количества CD14<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup> - клеток в период обострения ЯК составили  $80,6 \pm 1,5\%$ , в период ремиссии значения соответствовали  $64,8 \pm 1,4\%$ . Количество клеток с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD284<sup>+</sup> в период обострения и ремиссии составили  $12,6 \pm 0,5\%$  и  $6,9 \pm 0,7\%$ , а CD14<sup>+</sup>CD286<sup>+</sup> -  $8,5 \pm 0,5\%$  и  $4,1 \pm 0,4\%$  соответственно. Гендерные отличия экспрессии TLR 2,4,6 были статистически недостоверны. Количество CD14<sup>+</sup>CD282<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD284<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup>CD286<sup>+</sup> среди лиц женского и мужского пола в исследовательской базе пациентов составило:  $81,6 \pm 1,6\%$  и  $79,3 \pm 2,7\%$ ;  $12,7 \pm 0,5\%$  и  $12,3 \pm 0,7\%$ ;  $8,3 \pm 1,4\%$  и  $11,4 \pm 0,7\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ).



Таблица 1

Экспрессия TLR 2, 4, 6 в зависимости от длительности ЯК, М±m

| Длительность заболевания     | Группа контроля (n=20) | Впервые выявленный (n=18) | 1-5 лет (n=21) | 5-10 лет (n=25) | Более 10 лет (n=22) |
|------------------------------|------------------------|---------------------------|----------------|-----------------|---------------------|
| TLR2 (CD14+ CD282+) % клеток | 66,7±0,8               | 78,7±4,2                  | 77,4±2,5       | 85,9±1,1        | 88,1±0,8            |
| TLR4 (CD14+CD284+) % клеток  | 3,7±0,3                | 12,7±1,1*                 | 11,9±0,5*      | 13,2±0,8*       | 15,3±1,2*           |
| TLR4 (CD14+CD286+) % клеток  | 3,4±0,2                | 9,1±0,7*                  | 8,6±0,5*       | 9,2±0,7*        | 10,1±0,8*           |

\*- p<0,05 (по сравнению с показателями группы контроля)

У больных с ЯК (табл. 1) зарегистрирована статистически достоверная зависимость экспрессии TLR 4 и 6 от длительности заболевания. Так, в группе с впервые выявленным ЯК количество моноцитов CD14+, отражающих экспрессию TLR4 и TLR6 в 3,4 и 2,6 раза превышало значения группы контроля. Максимальные значения установлены при длительности заболевания более 10 лет: 15,3±1,2% и 10,1±0,8%, что в 4,1 и 3 раза превышало

значения в контрольной группе здоровых добровольцев (p<0,05). Изменение прироста моноцитов CD14+CD282+ было менее динамично и при детальном анализе зарегистрирована лишь тенденция к увеличению экспрессии TLR2 с максимальным приростом в группе с длительностью ЯК в интервалах 5-10 лет и более 10 лет: на 20% (85,9±1,1%) и 32% (88,1±0,8%) соответственно (p>0,05).

Таблица 2

Экспрессия TLR 2,4,6 в зависимости от протяженности воспалительного процесса у больных с ЯК в период рецидива заболевания, М±m

| Локализация воспаления      | Группа контроля (n=20) | Дистальный (n=15) | Левосторонний (n=42) | Тотальный (n=29) |
|-----------------------------|------------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| TLR2 (CD14+CD282+) % клеток | 66,7±0,8               | 82,3±3,6          | 82,4±1,6             | 76,7±3,3**       |
| TLR4 (CD14+CD284+) % клеток | 3,7±0,3                | 12,3±0,9          | 12,8±0,5             | 12,2±0,8**       |
| TLR6 (CD14+CD286+) % клеток | 3,4±0,2                | 8,4±0,6           | 9,1±0,5              | 8,1±0,7**        |

\*- p<0,05 (по сравнению с показателями группы контроля)

\*\* - p>0,05 (внутригрупповое сравнение между дистальной и тотальной формой заболевания)

Внутригрупповой анализ количественных характеристик моноцитов CD14<sup>++</sup> констатировал их конкордатный рост в период рецидива ЯК, однако зависимость между распространенностью воспалительного процесса в толстой кишке и увеличением количества моноцитов не зарегистрирована (p>0,05) (табл. 2). В этой связи был проведен внутригрупповой анализ изменений количества моноцитов CD14<sup>++</sup> в период рецидива и ремиссии заболевания (табл. 3).

Как следует из представленных данных, практически во всех группах наблюдения зарегистрировано снижение экспрессии TLR 2,4,6 в период ремиссии. Максимальное снижение количества CD14<sup>++</sup> CD284<sup>+</sup> (5,3±0,5%) и (6,7±0,9%) было зарегистрировано в группах с дистальной и левосторонней локализацией воспаления соответственно, что в 1,6 и 1,9 раза было ниже их уровня в период рецидива заболевания (p<0,05). Экспрессия CD14<sup>+</sup> CD282<sup>+</sup> во всех группах снизилась до уровня значений группы контроля.



Таблица 3

**Сравнительный анализ количества CD14+CD282+/-, CD14+CD284+/-, CD14+CD286+/- клеток у больных с ЯК в период рецидива и ремиссии**

| Локализация<br>Стадия     | Дистальный |           | Левосторонний |           | Тотальный |          | Группа<br>контроля |
|---------------------------|------------|-----------|---------------|-----------|-----------|----------|--------------------|
|                           | рецидив    | ремиссия  | рецидив       | ремиссия  | рецидив   | ремиссия |                    |
| TLR2 (CD282+)<br>% клеток | 82,3±3,6   | 65,2±3,3* | 82,4±1,6      | 64,1±2,0* | 76,7±3,3  | 65,8±2,1 | 66,7±0,8           |
| TLR4 (CD284+)<br>% клеток | 12,3±0,9   | 5,3±0,5*  | 12,8±0,5      | 6,7±0,9*  | 12,2±0,8  | 7,9±1,4* | 3,7±0,3            |
| TLR6 (CD286+)<br>% клеток | 8,4±0,6    | 3,1±0,7*  | 9,1±0,5       | 4,1±0,4*  | 8,1±0,7   | 4,6±1,0* | 3,4±0,2            |

Примечание: \* -  $p < 0,05$  (по сравнению с показателями в период рецидива ЯК)

Аналогичные изменения зарегистрированы при оценке количества моноцитов, экспрессирующих TLR6 (CD286+) при дистальной и левосторонней форме ЯК: снижение в 2,7 ( $3,1 \pm 0,7\%$ ) и 2,2 ( $4,1 \pm 0,4\%$ ) раза соответственно (табл.3).

#### Выводы

У больных с рецидивом ЯК регистрируется увеличение количества моноцитов в периферической крови, ответственных за экспрессию TLR 2,4,6, зависящее от стадии и длительности заболевания.

При достижении клинко-эндоскопической ремиссии ЯК регистрируется статистически достоверное снижение количества моноцитов, экспрессирующих TLR 2,4,6, зависящее от локализации воспалительного процесса в толстой кишке.

Количественная оценка моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности TLR 2,4,6 может явиться интегральным маркером прогноза формирования клинко-эндоскопической ремиссии заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cucchiara S., Stronati L., Aloï M. Interactions between intestinal microbiota and innate immune system in pediatric inflammatory bowel disease // J. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 46. – Suppl. S. 64-6.
2. Trine H. Mogensen. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses // Clin. Microbiol. Rev. – 2009 Vol. 22(2). – P. 240–273
3. Kumar H., Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and innate immunity // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2009. – Vol. 388(4). – P. 621-625
4. Gersemann M., Wehkamp J., Stange E. F. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease // Journal of Internal Medicine. – 2012. – Vol. 271. – P. 421–428
5. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 480с.

ПОСТУПИЛА: 14.04.2013





А.А. Нижевич<sup>1</sup>, Э.Н. Ахмадеева<sup>1</sup>, Е.С. Кучина<sup>1</sup>, М.М. Туйгунов<sup>2</sup>, В.У. Сатаев<sup>3</sup>

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ГЕНОТИПЫ *HELICOBACTER PYLORI* СРЕДИ ДЕТЕЙ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

*Башкирский государственный медицинский университет*

<sup>1</sup>*Кафедра госпитальной педиатрии*

<sup>2</sup>*Кафедра микробиологии*

<sup>3</sup>*Кафедра детской хирургии с курсом ИПО*

*Республика Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: [pediatr@ufanet.ru](mailto:pediatr@ufanet.ru)*

Цель: изучение региональных особенностей распределения генотипов *H. pylori*.

Материалы и методы: были изучены региональные особенности распределения генотипов *H. pylori* (гены Cag A, Vac A, Ice A, Bab A2) в клинических изолятах *H. pylori*, полученных от 91 пациента детского возраста (средний возраст  $14.3 \pm 1.6$  лет), страдающих гастродуоденальной патологией, в Республике Башкортостан.

Результаты: маркер островка патогенности Cag A был выявлен у 42 пациентов (46.1%), Bab A2 - у 31 (34%), Vac A генотип S1 - у 59 (64.8%) и S2 - у 32 (35.2%), Ice A1 - у 72 (79.1%), Ice A2 - у 19 (20.9%).

Заключение: Среди пациентов с язвенной болезнью чаще встречались штаммы *H. pylori* позитивные по комбинации Cag A / Vac AS1 / Bab A2 генам.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, Cag A, Vac A, Bab A2, язвенная болезнь.

A.A. Nijevitch<sup>1</sup>, E.N. Akhmadeeva<sup>1</sup>, E.S. Kuchina<sup>1</sup>, M.M. Tuygunov<sup>2</sup>, V.U. Sataev<sup>3</sup>

## REGIONAL GENOTYPES OF *HELICOBACTER PYLORI* IN CHILDREN WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

*Bashkirian State Medical University,*

<sup>1</sup>*Hospital Pediatrics Department*

<sup>2</sup>*Department of Microbiology*

<sup>3</sup>*Pediatric Surgery Department*

*3 Lenina st., Ufa, 450000, Bashkortostan. E-mail: [pediatr@ufanet.ru](mailto:pediatr@ufanet.ru)*

Purpose: To investigate regional variants of *H. pylori* genotypes.

Materials and methods: Regional variants of *H. pylori* genotypes have been studied (Cag A, Vac A, Ice A, Bab A2) in clinical strains of *H. pylori*, obtained from 91 paediatric patients (mean age  $14.3 \pm 1.6$  years), with gastroduodenal pathology in the Republic of Bashkortostan.

Results: Marker of pathogenicity island Cag A was revealed in 42 patients (46.1%), Bab A2 – in 31 (34%), Vac A genotype S1 – in 59 (64.8%) and S2 – in 32 (35.2%), Ice A1 – in 72 (79.1%), Ice A2 – in 19 (20.9%).

Summary: Among the patients with peptic ulceration, *H. pylori* strains, carrying markers of pathogenicity island Cag A / Vac AS1 in combination with Bab A2 were detected significantly more often.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Cag A, Vac A, Bab A2, peptic ulcer disease



## Введение

**Н**elicobacter pylori (H. pylori) является ведущим этиопатогенетическим фактором возникновения у детей хронического гастрита, хронического дуоденита, язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и мальтимфомы желудка [1]. H. pylori представляет собой бактерию, превосходно адаптированную к агрессивной среде желудка и защитным механизмам макроорганизма [1]. Хеликобактерии обладают способностью к адгезии к эпителиоцитам желудка, при контакте с которыми индуцируются продукты цитотоксичности (факторы патогенности) и тем самым создаются предпосылки для реализации патогенного потенциала микроорганизма [1, 2]. В геноме бактерии имеются гены, ассоциированные с повышенной вирулентностью H. pylori: Cag A, Vac A, Bab A2 и Ice A гены.

Vac A (vacuolating – associated cytotoxin) ген имеет 2 региона: S (сигнальный) и m (срединный). S и m регионы включают 2 аллельных варианта: S1 и S2 и m1 и m2. Аллельный субтип Vac A S1 m1 продуцирует большое количество цитотоксина, в отличие от Vac A S2 m2 субтипа [2]. Белок, кодируемый геном Cag A (cytotoxin – associated gene), интегрируется непосредственно в эпителиоциты желудка, модулируя экспрессию генов IL – 8, вызывающих выраженные воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка [2, 3]. Протеин Bab A, кодируемый Bab A2 геном (blood group antigen – binding adhesin), определяет плотность колонизации H. pylori на эпителиоцитах желудка [2]. Продукт Ice A гена индуцируется непосредственно при контакте бактерии с эпителиоцитом (induced by contact with epithelium) и возможно определяет тяжесть инфильтрации и эпителиальных повреждений слизистой оболочки желудка в некоторых этнических группах [2].

В настоящее время были высказаны обоснованные предположения о связи ряда вирулентных факторов H. pylori с формированием клинического исхода болезни в детском возрасте от гастрита до язвенной болезни [4, 5].

Цель исследования – определение региональных генотипов H. pylori у детей с гастродуоденальной патологией в Республике Башкортостан.

## Материалы и методы

Изучаемая группа пациентов включала 91 ребенка в возрасте от 12 до 17 лет (63 девочки, 28 мальчиков, средний возраст  $14.3 \pm 1.6$  лет) с различными формами гастродуоденальной патологии, обратившихся в Республиканскую детскую клиническую больницу г.Уфы с жалобами на хроническое диспепсическое расстройство. Всем указанным детям проводилось эндоскопическое исследование (фиброгастроскоп «Olympus GIF XP 20», Япония) с забором 4 фрагментов биопсийного материала из антрального отдела и тела желудка. Два биопсийных фрагмента были использованы для гистологического исследования, а два других – для выделения культуры H. pylori.

Гистологическое исследование проводилось с использованием окраски гематоксилином и эозином, а также с использованием модифицированной окраски по Giemsa.

Культивирование H. pylori проводилось на агаре «Columbia» с добавлением 5% эритроцитов барана и антибиотиков для подавления контаминантной микрофлоры

(ванкомицин – 10 мг/л, триметоприм – 5 мг/л, амфотерицин В – 10 мг/л). В изучаемую группу были включены только те пациенты, у которых удалось получить культуру H. pylori (n = 91).

Во всех случаях для экстракции и очистки ДНК H. pylori использовался набор реагентов НПО Литех «Хеликопол» (Москва). Для генотипирования штаммов H. pylori в отношении Cag A, Vac A, Ice A и Bab A также использовался набор реагентов НПО Литех (Москва). Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного  $\chi^2$  теста.

## Результаты

При эндоскопии ЯБДК была выявлена у 39 пациентов (42.8 %), в комбинации с ЯБЖ – у 3 детей (3.3 %). У остальных пациентов был зарегистрирован хронический гастрит (ХГ) с поражением антрального отдела и/или тела желудка.

Cag A – позитивный генотип H. pylori был выявлен у 42 пациентов (46.1%). У 29 из них была выявлена ЯБДК (31.9%), у 2 – ЯБЖ (2%), у остальных – лимфодуоденальный и/или эрозивный вариант ХГ.

Позитивный Vac A генотип был выявлен во всех изолятах, однако значительно чаще выявлялся Vac A S1 субтип Vac A гена – у 59 пациентов (64.8%). В то же время Vac A S2 субтип Vac A гена выявлялся лишь у 32 детей (35.2%). Практически все (100%) Cag A позитивные штаммы (n=42) были позитивны по субтипу Vac A S1. Большинство выделенных референс-штаммов были позитивны по Ice A1 генотипу (n=72; 79.1%), остальные были Ice A2 позитивны (n=19; 20.9%). Подавляющее большинство пациентов, позитивных по Ice A1 фенотипу, принадлежали к группе ХГ (51 ребенок, 56.04%). Ice A2 генотип одинаково часто встречался в обеих клинических группах (10; 10.99% при ХГ, при наличии ЯБ – у 9 детей, 9.89%). Очень интересные данные получены в отношении генотипа Bab A2. Позитивный результат при исследовании выделенных культур по наличию Bab A2 гена был получен в 31 случае (34%). Среди пациентов, выделявших штаммы, позитивные по Bab A2 генотипу, значительная часть также относилась к пациентам с ЯБДК (n=22; 24,1%). В то же время число пациентов с ХГ ассоциированным с выделением Bab A2 гена было значительно меньше (n=9; 9.8%).

В таблице 1 приведены данные относительно распространенности Cag A антигена и субтипов Vac A гена среди детей изучаемой группы.

У всех пациентов было проведено сопоставление морфологических изменений с наличием Cag A и субтипов Vac A генотипа (таблица 2).

Согласно данным таблицы 1, среди пациентов с ЯБ, позитивных по субтипу Vac AS1, преобладали дети, инфицированные Cag A+ штаммом H. pylori ( $\chi^2=29.89$ ;  $p<0.001$ ), а среди пациентов с ХГ преобладали дети с Cag A- фенотипом. В то же время среди пациентов с ХГ при наличии Vac AS2 аллельного субтипа преобладали дети с Cag A- фенотипом ( $\chi^2=35.29$ ;  $p<0.001$ ).

Исходя из данных таблицы 2, среди пациентов с «активным» гастритом (нейтрофильная инфильтрация и +/- микроабсцессы) преобладали пациенты с Cag A+/ Vac AS1+ фенотипом.



Таблица 1

**Распределение генотипов Cag и субтипов Vac A гена среди штаммов H. pylori у детей с ЯБДК и ХГ**

| Субтипы Vac A гена | Cag A+ (n=42) |    | Cag A- (n=49) |     |
|--------------------|---------------|----|---------------|-----|
|                    | ЯБ            | ХГ | ЯБ            | ХГ  |
| Vac AS1            | 26*           | 13 | 3*            | 10  |
| Vac AS2            | 3             | 0* | 7             | 29* |
| Всего              | 29            | 13 | 10            | 39  |

\* -  $p < 0.001$

Таблица 2

**Гистологическая картина биопсийного материала слизистой оболочки желудка в зависимости от наличия/отсутствия Cag A гена и субтипов Vac A гена**

| Морфологическая картина | Число пациентов (n=91) | Cag A+ (n=42) | Vac AS1 (n=59) | Cag A- (n=49) | Vac AS2 (n=32) |
|-------------------------|------------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| «Активный» ХГ           | 28                     | 25*           | 46*            | 3*            | 3*             |
| «Неактивный» ХГ         | 63                     | 17*           | 13*            | 46*           | 29*            |

\* -  $p < 0.001$

**Обсуждение**

Факторы патогенности H. pylori и представляют собой важное звено патогенеза язвенной болезни человека. Несколько лет тому назад было показано, что в европейской популяции штаммы H. pylori, продуцирующие Cag A, способны к выработке больших количеств цитотоксических субстанций и тесно ассоциированы с «активным» гастритом и дуоденальным изъязвлением [6]. Было доказано, что данный цитотоксический эффект был опосредован сверхмощной активацией нейтрофильных гранулоцитов (составляющих морфологический субстрат «активного» гастрита, сопровождающегося интенсивной инфильтрацией слизистой оболочки желудка нейтрофилами). Этот эффект был ассоциирован с индукцией IL 8 - ведущего фактора хемотаксиса лейкоцитов и, как следствие, с активацией нейтрофилов в организме человека инфицированного Cag A+ штаммом H. pylori. Vac A ген также как и Cag A ген является суррогатным маркером т.н. островка патогенности бактерии, гены которого кодируют белки IV секреторной системы бактерии транспортирующие эффекторные молекулы микроба в клетки макроорганизма [2]. Роль других факторов патогенности, в частности гена Ice A и гена Bab A2, на сегодняшний день окончательно не разъяснена и во многом противоречива. Ряд ис-

следований из Юго-Восточной Азии ставят под сомнение возможность влияния данных групп генов на течение и исход гастродуоденальной патологии [2, 7]. В то же время другие исследования показывают наличие связи Cag A, Vac AS1 и Bab A2 генов с ЯДБК (в 100% случаев) в сравнении с ХГ, не сопровождающимся с язвообразованием (43%) [2].

Ранее опубликованные данные [4, 5] подтверждают связь язвообразования в детском возрасте с генотипом бактерии и в частности с Cag A геном. Более того, поскольку Vac AS1 фенотип, как правило, ассоциирован с Cag A позитивным статусом штамма [3], то теоретически Vac A S1 субтип также должен быть ассоциирован с повышенной частотой язвенной болезни.

Полученные нами данные подтверждают данную тенденцию, отмеченную среди взрослых пациентов с язвенной болезнью [8, 3]. Среди пациентов детского возраста, страдающих ЯБДК, превалируют Cag A+ / Vac A S1+ позитивные штаммы H. pylori. На тесную связь язвообразования в детском возрасте с фенотипом Cag A / Vac A S1 указывают и другие отечественные исследования, проведенные в г. Санкт - Петербурге [4]. Определенный интерес вызывают и данные относительно другого фактора вирулентности H. pylori – Bab A2 гена. В нашем исследовании этот фенотип так же как и Cag A и Vac A генотипы оказался связанным с формированием язвенной болезни в детском возрасте. Мы согласны с мнением Э.Р. Насыбуллиной и соавт. [9] о том, что по-видимому после адгезии, опосредованной продуктом гена Bab A2, интенсивность воздействия других факторов патогенности (Cag A, Vac A) намного возрастает, что объясняет высокий корреляционный параллелизм между генотипом Bab A2 и генами, кодирующими суррогатные маркеры островка патогенности. Ряд авторов в своих клинических исследованиях подтверждают эту европейскую концепцию, демонстрируя в качестве облигатного для ЯБДК генотипа H. pylori, комбинацию Cag A / Vac AS1 / Bab A2 генов [2], как уже указывалось выше.

**Заключение**

Исходя из полученных нами данных, можно сделать вывод о том, что Cag A ген, присутствующий в штамме H. pylori, инфицирующем организм ребенка, является мощным фактором вирулентности микроорганизма, ассоциированным с формированием ЯБДК. Морфологические признаки воспаления существенно более выражены в случае инфицирования эпителиоцитов желудка Cag A позитивным штаммом H. pylori [8, 3]. Комбинация Cag A / Vac AS1 / Bab A2 генов H. pylori является облигатной для ЯБДК. Профиль региональных генотипов в Республике Башкортостан в целом близок к региональным генотипам H. pylori обнаруженным у взрослых пациентов в Приволжском регионе РФ [9].

Выражение признательности. Авторы от всей души благодарят профессоров Leen-Jan Van Doorn, Wink de Boer (Нидерланды) и John Atherton (Великобритания) за помощь, оказанную при проведении исследований и написании этой статьи.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В., Кириллов В.А. О некоторых механизмах персистенции *Helicobacter pylori*. Журн. микробиол. 2002, 2:89-94.
2. Исаков В.А. Молекулярно – генетические основы патогенности *H. pylori*. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002,12,6:82-85.
3. Umit H., Tezel A., Bukavaz S., et al. The relationship between virulence factors of *Helicobacter pylori* and severity of gastritis in infected patients. Dig. Dis. Sci. 2009, 54(1):103-10.
4. Мишкина Т.В., Александрова В.А., Суворов А.Н. Влияние различных генотипов *H. pylori* на клинико – эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков. Педиатрия 2007, 86,5:28-32.
5. Alarcon T., Martinez M., Urruzuno P. et al. Prevalence of Cag A and Vac A antibodies in children with *Helicobacter pylori* – associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active and non – active chronic gastritis. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2000,7,5:842-844.
6. Kusters J.G., Arnoud H.M. van Vliet, Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. Clin Microbiol Rev. 2006 July; 19(3): 449–490.
7. Kato S., Sugiyama T., Kudo M. et al. Cag A antibodies in Japanese children with nodular gastritis or peptic ulcer disease. J. Clin. Microbiol. 2000;28,1:68-70.
8. Tham K.T., Peek R.M.Jr., Atherton J. et al. *Helicobacter pylori* genotypes, host factors and gastric mucosal histopathology in peptic ulcer disease. Hum. Pathol. 2001,32,3:264-273.
9. Насыбуллина Э.Р., Абдулхаков Р.А., Чернова О.А., Горшков О.В., Чернов В.М. Распределение генотипов *H. pylori* среди пациентов с гастродуоденальной патологией. Эксп. клин. гастроэнтерол. 2004,1(спец. выпуск):126-132.

ПОСТУПИЛА: 24.04.2013





**А.Н. Рымашевский<sup>1</sup>, Ю.Л. Набока<sup>2</sup>, М.В. Потапова<sup>3</sup>,  
Е.Д. Слюсарева<sup>4</sup>, Р.С. Геворкян<sup>5</sup>, А.В. Кадетов<sup>3</sup>, Л.А. Терехина<sup>1</sup>**

## **АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ**

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра акушерства и гинекологии №1

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

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

<sup>3</sup>МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко», акушерское отделение.

Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, пер. Ворошиловский, 105.

<sup>4</sup>МБУЗ «Родильный дом №5»

Россия, 344004, г. Ростов-на-Дону, ул. Мадояна, 32.

<sup>5</sup>МБУЗ «Городская поликлиника №42»

Россия, 344103, г. Ростов-на-Дону, ул. Еременко, 33 «а».

Цель: оценка факторов риска и степень их значимости в развитии инфекционно-воспалительных процессов после кесарева сечения.

Материалы и методы: ретроспективный анализ медицинской документации 2235 случаев оперативного родоразрешения.

Результаты: установлено, что антибиотикопрофилактика при кесаревом сечении в исследуемый период осуществлялась без учета современных факторов риска, индивидуальной оценки качественно-количественного состава микрофлоры генитального тракта и учета ее антибиотикочувствительности, что в 16.2% случаев приводило к развитию неспецифических воспалительных осложнений в послеродовом периоде. Выявлены современные факторы риска развития воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении.

Выводы: необходимо осуществить разработку и внедрение в работу акушерского стационара современного, научно обоснованного алгоритма профилактики гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения с учетом современных факторов риска.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, инфекционно-воспалительных осложнения, факторы риска.

**A.N. Rymashevsky<sup>1</sup>, J.L. Naboka<sup>2</sup>, M.V. Potapova<sup>3</sup>, E.D. Slyusareva<sup>4</sup>,  
R.S. Gevorkyan<sup>5</sup>, A.V. Kadetov<sup>3</sup>, L.A. Terekhina<sup>1</sup>**

## **THE ANALYSIS OF RISK FACTORS OF PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS DEVELOPMENT AFTER ABDOMINAL DELIVERY**

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

Chair of obstetrics and gynaecology №1,

Microbiology and Virology Department

29 Nakhichevansky lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kadetov@yandex.ru

<sup>3</sup>The Municipal budgetary institution of the public health Town hospital №1

name N.A. Semashko, Obstetric Branch

105 fatted. Voroshilovskiy, Rostov-on-Don, 344002, Russia.

<sup>4</sup>The municipal budgetary institution of the public health «Puerperal house 5»

32, Madoyana str., Rostov-on-Don, 344004, Russia.



*<sup>5</sup>The municipal budgetary institution of the public health «Town polyclinic 42»  
33 «a», Eremenko str., Rostov-on-Don, 344103, Russia.*

Purpose: estimation of risk factors and degree of their significance in infectious-inflammatory processes development after Cesarean section.

Materials and methods: the retrospective medical documentation analysis of 2235 cases of operative delivery.

Results: it is established that antibiotic prophylaxis at a Cesarean section during the investigated period was carried out without contemporary risk factors, an individual estimation of qualitative-quantitative structure genital tract microflora and its account antibiotic -sensitivity in 16.2 % of cases led to nonspecific inflammatory complications development in the postnatal period. Contemporary risk factors of inflammatory complications development in abdominal delivery are revealed.

Summary: it is necessary to accomplish a working out and introduction of contemporary and scientifically proved algorithm of purulent-septic complications prevention after abdominal delivery in work of obstetric permanent establishment, taking into account modern risk factors.

**Keywords:** Cesarean section, infectious-inflammatory complications, risk factors.

## Введение

**А**бдоминальное родоразрешение стало реальным способом снижения перинатальных потерь. Поэтому на современном этапе развития акушерства кесарево сечение преобладает над всеми родоразрешающими операциями. Но рост частоты оперативных родоразрешений имеет и свои негативные последствия, такие, например, как увеличение случаев развития гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. Как известно, послеродовые гнойно-воспалительные заболевания и их осложнения представляют важную медицинскую и социальную проблему, так как до сих пор занимают одно из первых мест в структуре материнской заболеваемости и смертности. [1,2,3]

Цель исследования - оценка факторов риска и степень их значимости в развитии инфекционно-воспалительных процессов после кесарева сечения.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 2235 случаев оперативного родоразрешения, проведенного в БСМП №1 им. Семашко г. Ростова-на-Дону в период с 2008 по 2010 гг. Частота развития неспецифических воспалительных осложнений после кесарева сечения в исследуемые годы составила, в среднем, 16.2%.

Все случаи были разделены на 2 группы:

Группа I, **сравнения (n=1873) – случаи с физиологическим течением послеоперационного периода.**

Группа II, **основная (n=362) – случаи оперативного родоразрешения с развившимися гнойно-септическими осложнениями.**

Анализировались возраст, регион проживания, социальный статус, паритет, гинекологический анамнез, наличие экстрагенитальной патологии, течение беременности, пребывание в отделении патологии беременности, показания к оперативному родоразрешению.

Процедура статистической обработки полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7,0 и электронных таблиц Excel 2003.

## Результаты и обсуждение

Возраст у всех оперативно родоразрешенных женщин колебался в пределах 18-41 год. Средний возраст в I группе (с физиологическим послеродовым периодом) со-

ставлял  $28.13 \pm 0.73$ , во II группе, где пациентки имели воспалительные осложнения в послеоперационном периоде -  $29.08 \pm 1.17$ . Группы были сопоставимы по возрасту - при сравнении достоверного отличия не было ( $p > 0.005$ ).

Исход беременности во многом зависит от того, на каком фоне она наступила. Особого внимания заслуживают перенесенные или имеющиеся у пациентки гинекологические заболевания. В ходе анализа было выявлено, что у пациенток, имевших воспалительные осложнения после кесарева сечения (группа II), достоверно чаще ( $p < 0.05$ ) по сравнению с женщинами с неосложненным послеоперационным периодом (группа I) **отмечалось наличие хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза (41.7% и 9.2% соответственно).**

Это позволило нам сделать вывод, что беременные, имеющие в анамнезе хронические неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза, по-прежнему, входят в группу риска по развитию воспалительных осложнений после кесарева сечения.

У женщин II группы по сравнению с I группой несколько чаще в анамнезе регистрировали нарушение менструального цикла (32.6% против 28.8%), кольпит (20.2% против 15.7%), доброкачественные опухоли яичников (11.6% против 2.9%). Следует отметить, что в структуре доброкачественных опухолей яичника лидирующее место занимали функциональные кисты, являющиеся проявлением дисгормональных нарушений.

Достоверных отличий в частоте встречаемости миомы матки, бесплодия, инфекций передаваемых половым путем и эндометриоза в исследуемых группах не обнаружено.

Представляется значимым результат оценки паритета в анализируемых группах. Среди пациенток II группы с осложненным послеоперационным периодом преобладали повторнородящие, первородящие – 55.5% случаев. Это в 2.7 раза чаще ( $p < 0.05$ ), **чем в I группе, где послеоперационный период протекал гладко.** Эти женщины, по сравнению с группой I, статистически значимо ( $p < 0.05$ ) отличались более высокой частотой выполненных медицинских абортов до 12 нед. беременности (35.4% и 15.7% соответственно), частотой привычного невынашивания (18.8% и 3.7%) соответственно.

При внутригрупповом анализе структуры исходов предыдущих беременностей у повторнородящих женщин с осложненным послеоперационным периодом (группа II, n=201) получены следующие данные: частота медицинских абортов до 12 нед. беременности составила 63.7% (n=128), привычного невынашивания –



33.8% ( $n=68$ ), искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям после 12 нед. – 2.5% ( $n=5$ ).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что в группу риска по развитию воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении входят повторнородящие первородящие женщины, имеющие в анамнезе медицинские аборт до 12 нед. беременности и случаи привычного невынашивания. Частота встречаемости у пациенток обеих групп перенесенного искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям во II триместре и антенатальной гибели плода не имела достоверных отличий, что, по нашему мнению, объясняется низкими абсолютными значениями вышеуказанных факторов.

Общезвестно, что наряду с другими причинами, тяжелая экстрагенитальная патология у беременных способствует высокой частоте развития послеродовых инфекционных осложнений [4]. Во II группе достоверно чаще ( $p < 0.05$ ) выявлялась патология мочевыводящих путей (преимущественно хр. пиелонефрит) – 58.5% случаев ( $n=212$ ), по сравнению с I группой – 35.9% случаев ( $n=672$ ).

Обращала на себя внимание достоверно ( $p < 0.05$ ) более высокая частота железодефицитной анемии II – III ст. в группе с развитием воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении – 69.9% случаев ( $n=253$ ), по сравнению с таковой у пациенток с благоприятным течением послеоперационного периода – 35% ( $n=674$ ).

Поэтому беременных с пиелонефритом и железодефицитной анемией средней и тяжелой степени мы также отнесли в группу риска по развитию гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения.

Патология эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, костной системы, органов зрения, встречающиеся в незначительном количестве случаев в обеих группах, при сравнении частот статистически значимых различий не имели. Данный результат не совпадает с данными литературы, свидетельствующими о том, что сахарный диабет, остеомиелит, гепатит, холецистит и т.п. являются факторами риска развития гнойно-септических осложнений [4]. По нашему мнению, это объясняется тем, что беременные с суб- и декомпенсированной экстрагенитальной патологией наблюдаются и родоразрешаются в высокоспециализированных акушерских стационарах.

Анализируя течение беременности в исследуемых группах мы получили следующие результаты. По сравнению с группой I, **течение беременности во II группе достоверно отличалось** ( $p < 0.05$ ) высокой частотой развития гестоза II половины беременности (40.9% и 13.8% соответственно). Эти данные позволили нам сделать заключение о связи гестоза II половины беременности с риском развития гнойно-септических осложнений родоразрешения.

Также статистически значимые отличия ( $p < 0.05$ ) имела более высокая частота формирования фетоплацентарной недостаточности во II группе. У пациенток с наличием воспалительных осложнений после кесарева сечения ее показатель был равен 35.6%, а при благоприятном течении послеоперационного периода составил 16.7%. Следует отметить, что для достоверности анализируемых данных мы учитывали только те случаи хронической фетоплацентарной недостаточности, где имели место нарушения маточно-плацентарного, фетального кровотока и/или отмечался синдром задержки роста плода (СЗРП).

Значимые отличия в исследуемых группах имела частота нарушений кривых скоростей кровотока в маточных артериях (14.5% и 25.7% соответственно) и в артериях пуповины (1.5% и 5.5% соответственно). Несколько более высокой была частота развития СЗРП во II группе, 1.4% случаев ( $n=5$ ), по сравнению с таковой в I группе – 0.43% ( $n=8$ ). Наличие фетоплацентарной недостаточности можно отнести к современным факторам риска развития гнойно-септических осложнений у матери в послеродовом периоде.

При анализе частоты встречаемости таких осложнений беременности, как гестоз I половины, угроза прерывания, патологический объем околоплодных вод, значимых отличий в исследуемых группах не наблюдалось.

При оценке микробиоценоза влагалища в настоящее время специалисту приходится сталкиваться с тем фактом, что степени чистоты уже не применимы, а единое представление о норме биоценоза отсутствует. Тем не менее, мы получили достоверные отличия ( $p < 0.05$ ) в I и II группах в частоте встречаемости дисбиозов влагалища во время беременности, которая составила 22.3% и 70.2% соответственно. По нашим данным дисбиоз влагалища в 3.1 раза чаще отмечался в группе с осложненным течением послеоперационного периода, тем самым данное патологическое состояние возможно отнести к современным факторам риска развития гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения.

На этапе ретроспективного анализа при дисбиозе влагалища у обследованных женщин мы интерпретировали имеющиеся данные бактериоскопии мазков, которые позволили сделать вывод о том, что в структуре нарушений микрофлоры влагалища в I группе преобладал вагинальный кандидоз (47.5% случаев,  $n=198$ ), а во II – бактериальный вагиноз (60.2% случаев,  $n=153$ ).

Для выбора способа профилактики и лечения септических заболеваний, связанных с операцией кесарева сечения, большую роль играют современные микробиологические исследования, позволяющие выделять и идентифицировать большинство возбудителей аэробной и анаэробной бактериальной микрофлоры, определять их чувствительность к антибиотикам. Однако, проанализировав медицинскую документацию, мы обнаружили, что результаты микробиологического исследования имели только те пациентки, течение беременности которых осложняло кольпит: в I группе в 19.8% случаев ( $n=370$ ), во II-й группе 41.7% ( $n=151$ ).

Таким образом в исследуемые годы интраоперационная антибиотикопрофилактика во время кесарева сечения осуществлялась без индивидуального учета качественно-количественного состава микрофлоры генитального тракта и без учета ее чувствительности к антибактериальным препаратам. При этом следует отметить, что большинство беременных перед родоразрешением находились в стационаре.

Учитывая вышеизложенное, мы посчитали количество беременных, находившихся на рододовой госпитализации и средний срок их пребывания в стационаре перед родоразрешением. При анализе доли беременных, находившихся на рододовой госпитализации, нами не было получено достоверных различий в исследуемых группах.

Статистически отличался средний срок пребывания пациенток в отделении патологии беременных перед родоразрешением. В I группе с неосложненным течением послеоперационного периода он составил  $6.7 \pm 0.5$  суток, в то время как при развитии воспалительных осложне-



ний отмечалось более длительное пребывание -  $11.9 \pm 0.8$  суток, что позволяет отнести пребывание в акушерском стационаре 10 дней и более к факторам риска развития инфекционно-воспалительных осложнений

При абдоминальном родоразрешении снижается антистрессовая устойчивость материнского организма, что создает предпосылки для развития осложнений. Особенно это касается экстренных условий родоразрешения [5,6,7].

Мы проанализировали долю экстренных оперативных родоразрешений в исследуемых группах. Было выявлено, что в группе I она составила 21.1% (n=395), а в группе II – 48.1% (n=174).

Таким образом, среди пациенток, имевших гнойно-септические осложнения, частота экстренных показаний для оперативного родоразрешения в 2.3 раза была выше, чем у женщин с благополучным течением послеродового периода ( $p < 0.05$ ). Это позволило отнести экстренный характер оперативного родоразрешения к факторам риска развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде.

При проведении сравнительный анализ качественно-количественного состава интраоперационной и пролонгированной антибиотикопрофилактики в исследуемых группах были получены следующие данные.

Во время абдоминального родоразрешения пациенткам внутривенно вводили антибактериальные препараты широкого спектра действия, относящиеся к группе цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон), либо к защищенным пенициллинам (амоксциллин + клавулановая кислота) в сочетании с антианаэробным средством (метронидазол). При наличии аллергических реакций на пенициллины и цефалоспорины, либо с целью усиления антибактериальной терапии использовали фторхинолоны (ципрофлоксацин). В исследуемых группах не получено статистически значимых отличий в качественно-количественном составе использованных антибактериальных средств. Это свидетельствовало о том, что подбор препаратов для профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде проводился без учета факторов риска.

## Выводы

Интраоперационная антибиотикопрофилактика при кесаревом сечении в исследуемый период осуществлялась без учета современных факторов риска, индивидуальной оценки качественно-количественного состава микрофлоры генитального тракта и учета ее антибиотикочувствительности, что в 16.2% случаев приводило к развитию неспецифических воспалительных осложнений в послеродовом периоде.

К современным факторам риска развития воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении относят:

- а) анамнестические:
    - перенесенные вне беременности дисбиозы влагалища, хронические неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза;
    - повторнородящие, первородящие женщины, имеющие в анамнезе медицинские аборт до 12 нед. беременности и случаи привычного невынашивания;
  - б) во время настоящей беременности:
    - экстрагенитальная патология: пиелонефрит; железодефицитная анемия II-III ст.;
    - осложнения беременности: гестоз; фетоплацентарная недостаточность;
    - дисбиоз влагалища;
    - средний срок пребывания в акушерском стационаре перед родоразрешением  $11.9 \pm 0.8$ .
  - в) интранатальные:
    - экстренный характер оперативного родоразрешения;
    - интраоперационная антибиотикопрофилактика при кесаревом сечении выполненная без учета современных факторов риска, индивидуальной оценки качественно-количественного состава микрофлоры генитального тракта и учета ее антибиотикочувствительности.
- Таким образом, необходимо осуществить разработку и внедрение в работу акушерского стационара современного, научно обоснованного алгоритма профилактики гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения с учетом современных факторов риска.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. // StatusPraesens. Москва. - 2011. - 688 с.
2. Горин В.С., Серов В.Н., Бирюкова Л.А., Степанов В.В. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - №1. - С.21-28.
3. Su G.D., Gong S.P., Yu Y.H. et al. Intraoperative and postoperative risk factors for surgical site infection following cesarean section. // Am J. Obstet. Gynec. - 2008. - 201: 1. - P. 322-328.
4. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. // М.: Трида. - 2005. - 816 с.
5. Герасимович Г. И. Сепсис и инфекционно-токсический шок в акушерстве. // Охрана материнства и детства. Витебск, 2003. - №2. - С. 17-24.
6. Анохова Л.И., Загородняя Э.Д., Иожефсон С.А. Использование ронколейкина при эндометрите после кесарева сечения. // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. - С.16-17.
7. Soper D., Kemmer C., Conover W. Abbreviated Antibiotic Therapy for the Treatment of Postpartum Endometritis. // Obstet. Gynecol. 2007. - Vol. 69, №1. - P. 127-130.

ПОСТУПИЛА: 20.03.2013





**А.В. Сафроненко**

## **ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗЕРВЫ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Ростовский государственный медицинский университет  
кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: andrejsaf@mail.ru*

Цель: оценить цитокиновый профиль и функциональные резервы эндотелия у больных рефрактерной артериальной гипертензией.

Материалы и методы: обследовано 42 пациента с рефрактерной АГ (30 мужчин и 12 женщин), контрольная группа – 32 пациента. Средний возраст  $59,4 \pm 1,12$  лет. Метаболическую устойчивость эндотелия у пациентов оценивали при исследовании фармакологически потенцируемой эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). В работе было определено также исходное содержание в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Результаты: выявлено, что в 66,7% наблюдений метаболическая устойчивость эндотелиальных клеток к продуктам окислительного стресса сохранена, а в 33,3% происходит потеря резистентности к действию цитотоксических продуктов.

Выводы: у больных рефрактерной АГ с отсутствием метаболической устойчивости эндотелия способность к вазодилатации сосудов прогрессивно снижается, что ассоциировано с повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови.

*Ключевые слова:* рефрактерная артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, вазодилатация, цитокины.

**A.V. Safronenko**

## **CYTOKINES AND FUNCTIONAL RESERVES OF ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION**

*Rostov State Medical University  
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan 29. E-mail: andrejsaf@mail.ru*

Purpose: To evaluate the cytokine profile and endothelial functional reserve in patients with refractory hypertension.

Materials and methods: 42 patients with refractory hypertension (30 men and 12 women), control group - 32 patients. The average age of  $59,4 \pm 1,12$  years. The metabolic stability of endothelium in patients evaluated in the study are pharmacologically potentiруемой endothelium-dependent vasodilation (EDVD). The work has been defined as the original content in the blood of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Results: It was found that in 66.7% of cases, metabolic stability endothelial cells to oxidative stress product is preserved, and in 33.3% of a loss of resistance to cytotoxic products.

Conclusion: In patients with refractory hypertension without metabolic stability of endothelium-dependent vasodilation Leability vessels progressively reduced, which is associated with the increase in the level of pro-inflammatory cytokines in the blood.

*Keywords:* refractory hypertension, endothelial dysfunction, vazodilation, cytokines.



## Введение

Благодаря исследованиям последних лет доказано, что обязательным компонентом артериальной гипертензии (АГ) является эндотелиальная дисфункция, которая способствует прогрессированию нарушений системной гемодинамики и развитию рефрактерности заболевания к лечению [1]. Основная роль в развитии эндотелиальной дисфункции принадлежит «окислительному стрессу», который может развиваться на фоне нарушения функций фагоцитарных клеток, снижения антиоксидантной защиты, разбалансировки цитокиновой сети [2]. Циркулирующие активированные мононуклеарные фагоциты, продуцируя провоспалительные цитокины интерлейкин-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$ , способствуют увеличению экспрессии на эндотелиальных клетках ряда адгезивных молекул, секреции эндотелием интерлейкина-6 и металлопротеиназ, воспалению интимы сосудов, а также изменяют сократимость гладкомышечных клеток сосудов, результатом чего является продукция белков острой фазы, активация компонентов комплемента и фибриногена [3]. Воспаление интимы сосудов приводит к изменениям базовой секреции вазодилаторов аденозина и оксида азота [4].

Во многих исследованиях предметом научного интереса является выявление самого факта дисфункции эндотелия у больных [5] и не оцениваются резервные возможности восстановления деятельности эндотелиальных клеток. Между тем, эндотелий сосудов первым подвергается контакту с биологически активными веществами и раньше других повреждается [6]. Повреждение эндотелиоцитов может происходить как с нарушением структуры, так и с нарушением функции [7]. Исследование функции эндотелиоцитов и факторов, модулирующих функциональное состояние эндотелиальных клеток, позволит ответить на вопрос об обратимости патологических изменений, профилактировать и лечить процессы, приводящие или реализующие сердечно-сосудистые осложнения при рефрактерной АГ.

Цель работы - изучить у больных рефрактерной АГ функциональные резервы эндотелиоцитов и дать оценку значимости влияния цитокинового профиля на функциональное состояние сосудодвигательной функции эндотелия.

## Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования и лечения 42 больных рефрактерной АГ. Среди больных были 30 мужчин (71,4%) и 12 женщин (28,6%). Возраст пациентов варьировал от 43 до 72 лет, в среднем составив  $59,4 \pm 1,12$  лет. Все больные имели III степень тяжести АГ. Длительность АГ в среднем составляла  $9,9 \pm 0,63$  лет. Метаболическую устойчивость эндотелия у пациентов оценивали при исследовании фармакологически потенцируемой эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). На первом этапе больным подкожно вводили 0,5 мл 0,01% раствора метахолина и с помощью доплерографического ультразвукового метода определяли изменение диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в ней. По изменению диаметра артерии и проценту прироста его величины после пробы по сравнению с исходным значением оценивали эндотелийопосредованные вазодила-

тационные способности артерии. Диаметр и кровоток артерии изучали в режиме двухмерного ультразвукового сканирования. Для этого использовали систему ACUSON 128 XP/10 (США). На следующий день больному вводили в прежнем объеме метахолин и внутривенно 5 мл 10% раствора аскорбиновой кислоты. Вновь определяли изменение диаметра и скорости кровотока в артерии. Если при введении аскорбиновой кислоты имело место дополнительное расширение артерии и повышение амплитуды ЭЗВД, то у эндотелиоцитов была сохранена метаболическая устойчивость к окислительному стрессу [8]. Аскорбиновая кислота является мощным водорастворимым антиоксидантом, способным удалять/нейтрализовать ряд реактивных видов кислорода [8]. Если эндотелиальные клетки в условиях снижения концентрации активных форм кислорода и азота улучшали свои сосудодвигательные свойства, то можно говорить о сохраненных резервных возможностях эндотелия, высокой метаболической устойчивости к действию оксидативного стресса.

В случае, если дополнительного расширения артерии на введение аскорбиновой кислоты не происходило, то это свидетельствовало о выраженных повреждениях эндотелиальных клеток и отсутствии резервных возможностей эндотелиоцитов противостоять активным формам кислорода [8].

Состояние ЭЗВД оценивали по степени изменения диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией.

Определение содержания фактора некроза опухолей альфа (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ-1),  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -ИФ) в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем на фотометре Multilabel Counter 1420 Victor (Финляндия) с применением набора реактивов «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

В контрольную группу для определения нормального содержания цитокинов в крови были объединены 32 пациента.

## Результаты и обсуждение

Применяемая у больных рефрактерной АГ сосудистая проба с метахолином позволила изучить соответствующее изменение артериального кровотока, связанное со стимуляцией мускариновых холинорецепторов эндотелия. Исходный диаметр плечевой артерии до пробы соответствовал  $3,61 \pm 0,09$  мм и после пробы изменился незначительно – на  $2,66 \pm 0,69\%$ , составив  $3,71 \pm 0,25$  мм. Линейная скорость кровотока по плечевой артерии при сосудистой пробе изменялась с  $33,99 \pm 4,36$  см/с до  $50,64 \pm 1,61$  см/с. При этом, амплитуда реактивной гиперемии составила  $37,91 \pm 0,19\%$ . Незначительное изменение диаметра плечевой артерии при стимуляции холинорецепторов эндотелия свидетельствовало либо о структурном, либо о функциональном повреждении эндотелиоцитов. Для уточнения природы повреждения сосудистого эндотелия у больных рефрактерной АГ было изучено дальнейшее изменение диаметра артерии и кровотока по ней при внутрисосудистом введении аскорбиновой кислоты. У больных клинической группы после дополнительного



Таблица 1

**Уровни цитокинов в плазме крови у больных с рефрактерной артериальной гипертензией и в контрольной группе**

| Показатель     | Больные с рефрактерной АГ (n=42) | Контрольная группа (n=32) |
|----------------|----------------------------------|---------------------------|
| ИЛ-1β, пг/мл   | 1,11±0,13*                       | 1,64±0,09                 |
| ИЛ-6, пг/мл    | 6,89±0,22**                      | 1,66±0,05                 |
| ИЛ-8, пг/мл    | 5,78±0,62**                      | 30,4±0,73                 |
| ФНО-α, пг/мл   | 6,12±0,38**                      | 0,57±0,02                 |
| раИЛ-1β, пг/мл | 1091,4±201,4**                   | 518,2±2,78                |
| ИФ-γ, пг/мл    | 34,78±3,21**                     | 2,1±0,08                  |

Примечание: достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой при  $p<0,05$ , \* - при  $p<0,001$ .

Анализ представленной в табл.1 информации позволил выявить, что у больных рефрактерной АГ содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы было повышенным ( $p<0,001$ ) в 4,15 и 10,7 раза соответственно при одновременном снижении ИЛ-1β на 32,3 ( $p<0,05$ ) и ИЛ-8 на 81% ( $p<0,05$ ). При этом уровни рецепторного антагониста к ИЛ-1β и ИФ-γ по сравнению с контролем были повышены ( $p<0,001$ ) в 2,1 и 16,6 раза соответственно.

Содержание цитокинов в крови у больных рефрактерной АГ было ассоциировано с выраженностью дисфункции эндотелия (табл. 2). Сравнительный анализ цитокинового профиля в двух группах больных позволил отметить более высокие уровни провоспалительных цитокинов у больных при рефрактерной АГ и отсутствии метаболической устойчивости эндотелия. Причем повышение содержания изучаемых провоспалительных цитокинов носило достоверный характер ( $p<0,05$ ). Концентрация противовоспалительных цитокинов у больных рефрактерной АГ не отличалась в подгруппах с разной выраженностью метаболической устойчивости эндотелиоцитов.

Таблица 2

**Цитокиновый профиль у больных рефрактерной артериальной гипертензией в зависимости от функционального состояния эндотелия**

| Показатель     | Метаболическая устойчивость эндотелиоцитов |                |
|----------------|--------------------------------------------|----------------|
|                | присутствует                               | отсутствует    |
| ИЛ-1β, пг/мл   | 0,82±0,086                                 | 1,5±0,14*      |
| ИЛ-6, пг/мл    | 4,1±0,47                                   | 7,7±0,31**     |
| ИЛ-8, пг/мл    | 3,1±0,42                                   | 7,2±1,23**     |
| ФНО-α, пг/мл   | 4,5±0,83                                   | 9,1±1,46**     |
| раИЛ-1β, пг/мл | 1083,4± 202,96                             | 1097,3± 189,83 |
| ИФ-γ, пг/мл    | 36,3±9,29                                  | 39,2 ± 9,25    |

Примечание: достоверность различий показателей между группами при  $p<0,05$ , \*\* - при  $p<0,001$ .

Проведение корреляционно-регрессионного анализа выявило наличие тесной прямой достоверной взаимосвязи

введения аскорбиновой кислоты диаметр плечевой артерии увеличился на  $2,96\pm0,28\%$ , а линейная скорость кровотока – на  $17,05\pm1,31\%$ . В результате окончательное значение диаметра плечевой артерии составило  $3,82\pm0,28$  мм, а линейная скорость кровотока –  $57,07\pm1,83$  см/с.

У больных рефрактерной АГ с высокой метаболической устойчивостью эндотелиоцитов диаметр плечевой артерии при окклюзионной пробе изменялся в среднем с  $3,65\pm0,08$  мм до  $3,96\pm0,14$  мм, амплитуда ЭЗВД составила  $8,49\pm0,65\%$ . У пациентов этой же клинической группы, но с отсутствием устойчивости эндотелия к оксидативному стрессу, амплитуда ЭЗВД составила меньшую величину –  $3,42\pm0,87\%$ . Аналогичные по направленности изменения были установлены и для амплитуды реактивной гиперемии. Так, у пациентов с метаболической устойчивостью эндотелия амплитуда реактивной гиперемии –  $81,45\pm3,12\%$  была практически в 2 раза выше, чем у больных с отсутствием резистентности эндотелиоцитов к оксидативному стрессу ( $40,52\pm3,94\%$ ). Таким образом, у больных рефрактерной АГ при высокой метаболической устойчивости эндотелия его сосудодвигательная функция в условиях деформации механорецепторов реализовывалась в большем объеме.

При индивидуальном анализе изменения диаметра плечевой артерии у больных рефрактерной АГ после введения аскорбиновой кислоты, было установлено, что у 14 пациентов (33,3%) дополнительного расширения артерии не происходило. Данное обстоятельство свидетельствовало о структурно-функциональном повреждении у них эндотелия и об отсутствии у эндотелиоцитов резервных возможностей, реализующихся при уменьшении интенсивности окислительного стресса. У 28 больных рефрактерной АГ (66,7%) введение антиоксиданта сопровождалось расширением артерии и усилением кровотока, что указывало на метаболическую устойчивость эндотелия к окислительному стрессу и сохранению у него сосудодвигательной функции. Свободнорадикальное окисление липидов, белков и нуклеиновых кислот в эндотелиальных клетках ограничило их функциональные возможности, но не вызвало структурного необратимого патологического процесса с потерей чувствительности рецепторов.

На следующем этапе работы были изучены механизмы, лежащие в основе цитокин-обусловленного повреждения интимы сосудов. Как известно, цитокины – это небольшие растворимые белковые молекулы, участвующие в межклеточном взаимодействии. Они периодически продуцируются отдельными клетками и различными тканями в ответ на специфические стимулы [9]. В работе было определено исходное содержание в крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и противовоспалительных факторов – интерферона-γ, рецепторного антагониста к ИЛ-1β. В разных исследованиях можно встретить противоположную трактовку роли некоторых цитокинов (ИЛ-8, ИФ-γ) ввиду их многофункциональности. Для разделения цитокинов по функции на про- и противовоспалительные были использованы представления, изложенные в монографии Кетлинского С.А., Симбирцева А.С. «Цитокины» [10]. Исходное содержание цитокинов в плазме крови у больных рефрактерной АГ по сравнению с контрольной группой практически здоровых людей представлено в табл.1.



зи между изменением линейной скорости кровотока при стимуляции холинорецепторов эндотелия и содержанием в крови ФНО- $\alpha$  ( $r=0,76$ ,  $p<0,001$ ), ИЛ-6 ( $r=0,71$ ,  $p<0,001$ ), ИФ- $\gamma$  ( $r=0,69$ ,  $p<0,001$ ). Обнаруженные ассоциативные связи у больных рефрактерной АГ между содержанием в крови цитокинов и сосудодвигательной функций эндотелиоцитов позволяют дать обоснованное заключение о влиянии иммунологических регуляторных систем на функциональное состояние эндотелия.

Таким образом, развитие рефрактерной АГ сопровождается структурным повреждением эндотелиоцитов с необратимым угнетением его функционального состояния, что ассоциировано с повышением уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови. При этом, повышение содержания противовоспалительных цитокинов можно считать как адаптивное явление, ограничивающее воспаление, которое наблюдалось вне зависимости от выраженности дисфункции эндотелия

### Выводы

1. У больных рефрактерной АГ в 66,7% наблюдений метаболическая устойчивость эндотелиальных клеток к продуктам окислительного стресса сохранена, а в 33,3% происходит потеря резистентности к действию цитотоксических продуктов.
2. В ходе изучения цитокиновой системы при рефрактерной АГ наблюдаются два тесно взаимосвязанных процесса: дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, ИФ- $\gamma$ ) с преобладанием первых над вторыми.
3. У больных рефрактерной АГ с отсутствием метаболической устойчивости эндотелия способность к эндотелийопосредованной вазодилатации при стимуляции хемо- и механорецепторов прогрессивно снижается, что ассоциировано с повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Vidt D.G. Resistant Hypertension // Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's. The Kidney. St. Louis: W.B. Saunders Company, 2010. 757 p.
2. Радаева О.А., Новикова Л.В., Аношкина Г.Б. Цитокиновый профиль у больных с артериальной гипертензией // Аллергология и иммунология. 2007. Т.8. №1. С.86.
3. Антонов А.Р., Васькина Е.А., Чернякин Ю.Д. Цитокины и биометаллы при артериальной гипертензии // Современные проблемы науки и образования. 2007. № 3 С. 7-10
4. Bautista L.E., Veram L.M., Arenas I.A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- $\alpha$ ) and essential hypertension // J. Hum. Hypertension. 2005. № 19. P. 149-154.
5. Erdine S. Resistant hypertension. European Society of Hypertension Scientific Newsletter // Update on Hypertension Management. 2003. N4. P. 15-24.
6. Viera A.J., Hinderliter A.L. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension // American Family Physician. 2009. Vol.79. N10. P.863-869.
7. Власов С.П., Ильченко М.Ю., Казаков Е.Б. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия. М., 2010. 192 с.
8. Ting H.H., Timimi F.K., Haley E.A., Roddy M.A. et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm vessels of humans with hypercholesterolemia // Circulation. 1997. Vol.95. P.2617-2622.
9. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А. Функция эндотелия и уровень мозгового натрийуретического пептида у мужчин с систолической сердечной недостаточностью в разных возрастных группах // Цитокины и воспаление. 2009. Т.8. №1. С.34-37.
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб., 2008. 552 с.

ПОСТУПИЛА: 01.04.2013





С.Я. Семисалов, В.А. Качанов

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ЭПИДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького*

*кафедра нейрохирургии*

*Украина, 83003, г.Донецк, пр.Ильича, 14, 11 корпус*

*E-mail: serg1948@yandex.ru*

Цель: выявить особенности качества жизни больных, оперированных по поводу травматических эпидуральных гематом головного мозга, в зависимости от пола и возраста.

Материал и методы: с помощью опросника SF-36 изучено качество жизни (КЖ) 32 больных в отдаленном периоде после оперативного удаления травматических эпидуральных гематом головного мозга (ТЭГМ).

Результаты: КЖ, определяемое ролевым функционированием с выполнением повседневной работы, и социальное функционирование менее ограничены у женщин, чем у мужчин. В то же время физическое функционирование, выраженность болевых ощущений, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и психическое здоровье в отдаленном периоде хирургического удаления ТЭГМ менее выражены у лиц мужского пола, что сказывается на более высоком уровне КЖ, чем у лиц женского пола.

Выводы: полученные данные позволяют более доказательно и целенаправленно проводить реабилитационную терапию, учитывая качество жизни в отдаленном периоде, пол и возраст больных, оперированных по поводу ТЭГМ.

*Ключевые слова:* травматические эпидуральные гематомы, качество жизни.

S.Ya. Semisalov, V.A. Kachanov

## QUALITY OF LIFE OF THE PATIENTS IN THE REMOTE PERIOD OF SURGICAL TREATMENT TRAUMATICALLY EPIDURAL HAEMATOMAS OF A HEAD BRAIN

*Donetsk national medical university n.a. M.Gorky*

*6 Illich Av., Donetsk, 83003, Ukraine. E-mail: serg1948@yandex.ru*

Purpose: To reveal features of quality of life of the patients, who were operations concerning traumatically epidural haematomas of a head brain depending on a floor and age.

Material and methods: With the help of a questionnaire SF-36 the quality of life (QL) 32 patients in the separated period after operative removal traumatically epidural haematomas of a head brain (TEHHB) is investigated.

Results: It is revealed, that QL determined to role functioning with performance of daily job and social functioning are less limited at the women, than at the men. At the same time physical functioning, intensive pains of sensations, role functioning caused by an emotional condition and mental health as the factors of life, causing quality, of the patients in the remote period after removal TEHHB are less expressed at the persons of a male, that has an effect for more high level QL, than at the persons of a female.

Summary: The received data allow more proving and purposefully to spend rehabilitation therapy, taking into account a floor of the patients, after operative treatment TEHHB.

*Key words:* traumatic epidural haematomas, quality of life.



## Введение

В последние десятилетия адекватная оценка оказания помощи больным с травматическими гематомами головного мозга невозможна без изучения качества жизни после проведенного лечения [1-4].

Травматические эпидуральные гематомы головного мозга (ТЭГМ) в большинстве случаев удаляются оперативно. Анализ эффективности оперативного лечения чаще всего проводится в конце лечения в стационаре. Однако более объективные данные о проведенном лечении можно получить только через определенный промежуток времени (как правило, через 0,5-2 года), изучив качество жизни больных [5-9].

В научной литературе практически отсутствуют данные о качестве жизни больных в отдаленном периоде после оперативного лечения ТЭГ. В частности, отсутствуют данные о влиянии пола и возраста больных на качество жизни в отдаленном послеоперационном периоде, что делает настоящее исследование актуальным и целесообразным.

Цель исследования - выявить особенности качества жизни больных, оперированных по поводу травматических эпидуральных гематом головного мозга в зависимости от пола и возраста.

## Материал и методы

Проведен анализ результатов компьютерно-томографических исследований 32 больных (26 – мужского и 6 женского пола – средний возраст  $32 \pm 8,7$  года), у которых перед оперативным лечением были выявлены эпидуральные гематомы. Во всех случаях, кроме наличия кровоизлияния над твердой мозговой оболочкой, выявлены очаги ушиба головного мозга I-II вида. Для изучения качества жизни (КЖ) больных после оперативного лечения ТЭГМ разработаны 2 компьютерные программы. Первая программа предназначалась для введения собираемой информации о КЖ в соответствии с опросником SF-36 [10]. С помощью второй программы проводили математические расчеты определения показателей КЖ. Вначале определяли уровень КЖ населения Донецкого региона, для чего было опрошено 309 человек, не страдающих хроническими или острыми заболеваниями. Затем изучено

КЖ у 32 больных, оперированных по поводу ТЭГ. В последующем КЖ оперированных больных сравнивалось с уровнем КЖ населения, проводился анализ КЖ в зависимости от пола и возраста.

КЖ является интегральной характеристикой множества показателей, которые в соответствии с опросником SF-36, определяли такие сферы жизнедеятельности, как физическое состояние (PF), ролевое функционирование физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое состояние (MH). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье.

Проводился анализ комплексных показателей: 1) физический компонент здоровья (PHS), включающий физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья и психологический компонент здоровья (MHS): психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность

## Результаты и обсуждение

Качество жизни каждый из респондентов определяет самостоятельно для себя, оно является индивидуальной оценкой своих возможностей и уровня своего здоровья. Поэтому полученные данные об уровне качества жизни населения Донецкой области могут служить отправной точкой отсчета изменений качества жизни больных, оперированных по поводу травматических эпидуральных гематом головного мозга.

При сравнении КЖ больных после оперативного удаления ТЭГМ с качеством жизни населения региона выявлено снижение КЖ после проведенного хирургического лечения по всем показателям.

Результаты исследования КЖ больных, оперированных по поводу травматических эпидуральных гематом, и качество жизни населения Донецкого региона представлены на рисунке 1.



Рисунок 1. Сравнение показателей КЖ здорового населения и больных, оперированных по поводу эпидуральной гематомы.



Соотношение отдельных показателей КЖ у больных, оперированных по поводу травматических эпиду-

ральных гематом, в зависимости от пола показано на рисунке 2.



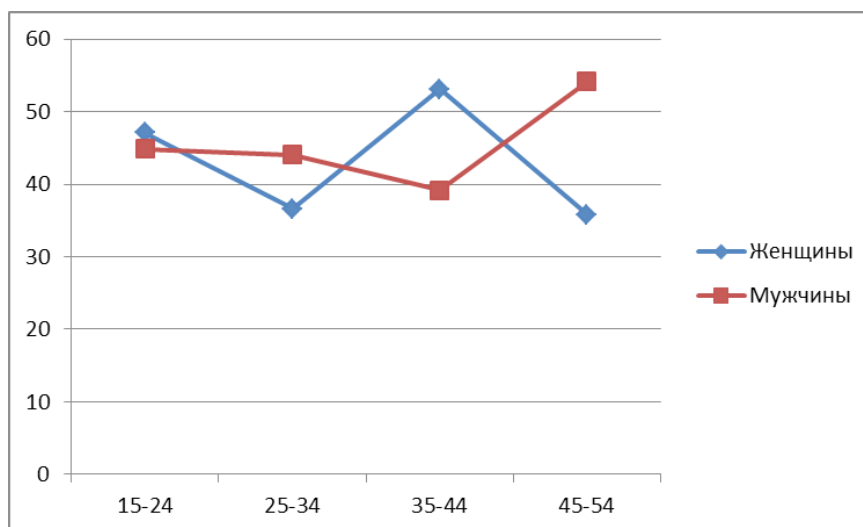
**Рисунок 2. Распределение больных с оперативно удаленными эпидуральными гематомами головного мозга в отдаленном периоде травмы в зависимости от пола.**

Где: PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленные физическим состоянием здоровья; RE – ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами; SF – социальное функционирование; BP – телесная боль; GH – общее восприятие здоровья; VT – жизненная активность; MH – психическое здоровье. Комплексные показатели: PHS – физический компонент здоровья; MHS – психическое здоровье.

Как представлено на рисунке 2, у больных в отдаленном периоде после хирургического удаления ТЭГМ раз-

ность показателей КЖ у мужчин и женщин в среднем не превышает 4,37, при этом показатели GH, VT и общие показатели PHS и MHS практически не отличаются. В то же время, по показателям PF, BP, RE, MH мужчины демонстрируют более высокое качество жизни, чем женщины. А вот сферы качества жизни RP и SF у женщин лучше, чем у мужчин.

Зависимость качества жизни у больных от возраста было рассмотрено в сопоставлении с половой принадлежностью. При этом возрастные категории, относящиеся к периоду 55 лет и старше, не учитывались, потому как их количество было не репрезентативно.



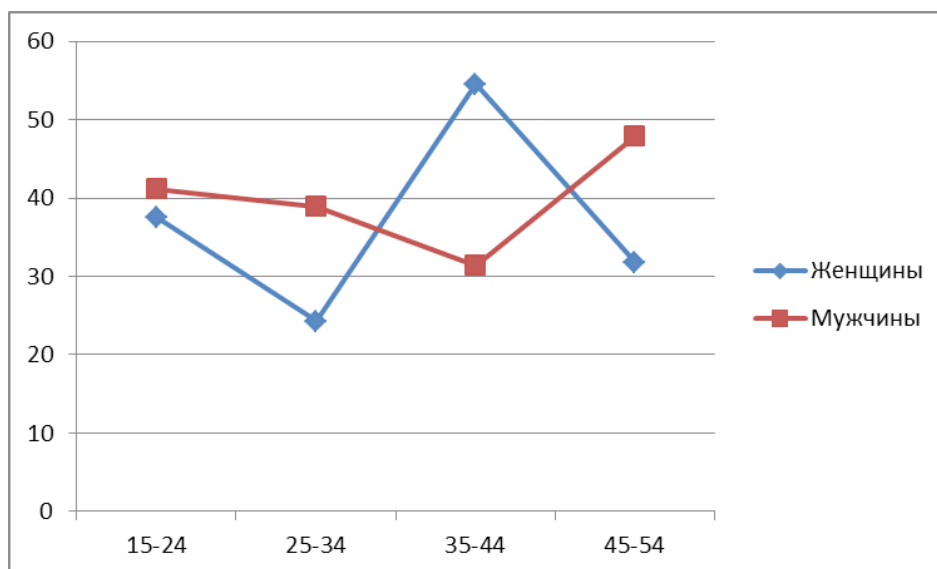
**Рисунок 3. Суммарный показатель «Физический компонент здоровья» (Physical health – PH) у больных в отдаленном периоде хирургического удаления эпидуральных гематом головного мозга в зависимости от пола и возраста**



У больных, перенесших хирургическое удаление эпидуральных гематом головного мозга, в отдаленном периоде травмы суммарный показатель «физического компонента здоровья» достаточно низок у лиц обоего пола (рис.3). Выявлено, что в старших возрастных группах качество жизни у мужчин существенно превышает этот показатель у женщин.

Аналогичная картина наблюдается и при оценке суммарного показателя «психологического здоровья» (рис.4).

Однако отличие этого показателя среди мужчин и женщин заключается в том, что у лиц мужского пола после 44 лет отмечается некоторый подъем в состоянии психики, а у женщин, на оборот, - умеренное угнетение психического состояния.



**Рисунок 4. Суммарный показатель «Психологический компонент здоровья» (МН) у больных, оперированных по поводу эпидуральных гематом головного мозга в зависимости от пола и возраста.**

Анализируя качество жизни больных после оперативного удаления эпидуральной гематомы головного мозга (рис. 3 и рис. 4), следует отметить, что КЖ существенно отличается у лиц женского пола от мужского и зависит от возраста больных. Так в возрасте до 35 лет КЖ у лиц женского и мужского пола существенно не отличается. В старших возрастных группах, на оборот, отмечается резкое различие КЖ при оценке ролевого функционирования среди женщин и мужчин. Если в период 35-44 года у женщин отмечается практически полная стабилизация состояния здоровья и они могут справляться в полном объеме с обычной для них работой, то у мужчин в этом возрастном периоде отмечается почти полное снижение ролевого функционирования, что отражается на существенном ограничении выполнения повседневных обязанностей. В более старшем возрасте (45-54 лет), на оборот, качество жизни, связанное с ролевым функционированием, у мужчин стабилизируется практически до нормы, а у женщин резко снижается.

Таким образом, изучение качества жизни в отдаленном периоде травмы у больных, оперированных по поводу эпидуральных гематом головного мозга, показало, что в зависимости от возраста у мужчин и женщин отмечается отрицательная динамика этого показателя. Однако если суммарные данные без учета возраста мало зависят от половой принадлежности, то при более детальном изучении качества жизни в разных возрастных градациях выявляются достаточно выраженные отличия в зависи-

мости от пола больных. Это положение заслуживает внимания при разработке лечебных мероприятий, которые необходимо проводить в остром периоде травмы и при реабилитационном лечении, когда необходим индивидуальный подход с учетом пола и возраста больных.

### Выводы

1. Качество жизни у больных в отдаленном периоде после хирургического лечения травматических эпидуральных гематом головного мозга, определяемое ролевым функционированием с выполнением повседневной работы, и социальное функционирование менее ограничены у женщин, чем у мужчин.
2. Физическое функционирование, выраженность болевых ощущений, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и психическое здоровье как факторы, обуславливающие качество жизни больных в отдаленном периоде после удаления эпидуральной гематомы головного мозга, менее выражены у лиц мужского пола, что сказывается на более высоком уровне качества жизни, чем у лиц женского пола.
3. Оценка качества жизни больных в отдаленном периоде хирургического удаления травматических эпидуральных гематом с учетом их возраста и пола способствует применению более рационального лечения в остром и последующем реабилитационном периоде.





ЛИТЕРАТУРА

1. Кислицын Ю. В. Некоторые результаты исследования качества жизни больных с тяжелым ушибом головного мозга в отдаленном периоде травмы / Ю. В. Кислицын, К. Г. Новиков // Поленовские чтения : материалы всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 150-летию со дня рождения В. М. Бехтерева, 24—27 апр. 2007 г. / под ред. Берснева В. П. — СПб. : [Человек и здоровье], 2007. — С. 325.
2. Олейник А. Д. Эпидемиология и структура сочетанной черепно-мозговой травмы / А. Д. Олейник, О. В. Могучая, Л. В. Павлова // Поленовские чтения : материалы всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 150-летию со дня рождения В. М. Бехтерева, 24—27 апр. 2007 г. / под ред. Берснева В. П. — СПб. : [Человек и здоровье], 2007. — С. 48—49.
3. Новиков К. Г. Влияние выбора тактики лечения на качество жизни больных с тяжелыми ушибами головного мозга в отдаленном периоде травмы / К. Г. Новиков, Ю. В. Кислицын, // IV съезд нейрохирургов России : материалы съезда, Москва, 18—22 июня 2006 г. — М., 2006. — С. 337.
4. Педаченко Є.Г. Методичні підходи до оцінки якості лікування при черепно-мозковій травмі / Є.Г. Педаченко // Укр.нейрохірург.журнал.-2007.-№3.-С.13.
5. Перепелкина Н. Ю. Результаты оценки качества жизни населения Оренбургской области / Н. Ю. Перепелкина, О. А. Белькова, К. В. Шматков // Мед. альманах. — 2011. — № 3. — С. 21—22.
6. Понятие «качество жизни» и методы его оценки / Л. А. Бокерия, В. С. Аракелян, Е. Г. Тутов [и др.] // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 23—29.
7. Потапов А. А. Рекомендации по диагностике и лечению пострадавших с черепно-мозговой травмой с позиций доказательной медицины. Сообщение I. Технологии доказательной медицины / А. А. Потапов, Л. Б. Лихтерман, А. Г. Гаврилов // Журн. «Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко». — 2005. — № 3. — С. 3—8.
8. Семисалов С.Я. Оценка качества жизни оперированных больных с травматическими оболочечными гематомами / С.Я.Семисалов, В.А.Качанов, Н.В.Качанова Е.В. // Укр.нейрохірург.журнал.-2007.-№3.-С.13.
9. Born J. D. The Glasgow – Liege scale. Prognostic value and evolution of motor response and brain stem reflexes after severe head injury/ J. D. Born // Acta Neurochir. – 1988. – Vol.91, N. 1-2.- P. 1-11.
10. Assessing Quality of life after traumatic brain injury : examination of the short form 36 health survey / M. R. Guilfoyle, H. M. Seeley, E. Corteen [et al.] // J. Neurotrauma. — 2010. — Vol. 27. — P. 2173—2181.

ПОСТУПИЛА: 14.03.2013



УДК 759.843.1:616:577.1

**Н.Р. Телесманич, М.В. Полеева, Ю.М. Ломов, В.В. Агафонова**

## **СПЕКТР УГЛЕВОДНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ АДГЕЗИИ ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ НЕ O1/НЕ O139 СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП**

*ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,  
лаборатория экологии холеры с ЦПВ*

*Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru*

Цель: выявление наиболее полного спектра специфичности лектиновых рецепторов штаммов вибрионов не O1/не O139, участвующих в механизмах адгезии, на модели агглютинации эритроцитов в реакции конкурентного ингибирования.

Материалы и методы: в работе исследованы атоксигенные штаммы холерных вибрионов не O1/не O139, выделенные из объектов окружающей среды, и токсигенные и атоксигенные штаммы холерных вибрионов не O1/не O139, выделенные от людей. Спектр лектиновых рецепторов определяли в реакции ингибирования гемагглютинации.

Результаты: выявлено, что штаммы вибрионов не O1/не O139 серогрупп независимо от объекта выделения обладают слабой способностью к агглютинации эритроцитов, что коррелирует с низким адгезивным потенциалом. Низкая способность к агглютинации обусловлена нестабильной от штамма к штамму экспрессией адгезинов (лектиновых рецепторов) различной специфичности. Наблюдается способность к экспрессии рецепторов очень широкого спектра, выявляющаяся на широком спектре разных видов эритроцитов с поштаммовым отличием.

Заключение: у вибрионов не O1/не O139 не выявлено различий в специфичности лектиновых рецепторов в зависимости от принадлежности к серогруппе, токсигенности, объекта выделения.

Ключевые слова: холерные вибрионы не O1/не O139 серологических групп, адгезивная активность, реакция гемагглютинации, лектиновые рецепторы.

**N.R. Telesmanich, M.V. Poleeva, Yu.M. Lomov, V.V. Agafonova**

## **A SPECTRUM OF CARBOHYDRATE SPECIFICITY OF RECEPTORS OF ADHESION OF VIBRIO CHOLERAЕ NON-O1, NON-O139**

*Control plague Research Institute*

*117 Gorky st., Rostov-on-Don, 344002, Russia. E-mail: plague@aaanet.ru*

Purpose: revealing of the fullest spectrum of specificity lectin receptors strains of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139, participating in adhesion mechanisms, on model of agglutination of erythrocytes in reaction of competitive inhibition.

Materials and methods: in work are used strains of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139, isolated from objects of environment and from people. Spectrum lectin receptors defined in inhibition reaction hemagglutination.

Results: it is revealed, that strains of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139, irrespective of object of allocation possess weak ability to agglutination of erythrocytes that correlates with low adhesion. Low ability to agglutination is caused by an expression of adhesins (lectin receptors) various specificity. Ability to an expression of receptors of very wide spectrum, coming to light on a wide spectrum of different kinds of erythrocytes.

Summary: at strains of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 it is not revealed distinctions in specificity lectin receptors depending on an accessory to serogroupe, toxigenic, object of isolation.

Keywords: *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139, adhesion, hemagglutination, lectin receptors.



## Введение

**Х**олерные вибрионы не O1/не O139 серологических групп, которые распространены повсеместно и являются естественными обитателями вод поверхностных водоёмов, в то же время вызывают у людей тяжёлые гастроэнтериты и системные инфекции. Выделенные из водоёмов в процессе мониторинга холерные вибрионы не O1/не O139 представляют собой гетерогенную популяцию микроорганизмов как результат индивидуальной адаптации микробов к действию абиотических факторов конкретной экосистемы. Разнообразие серологических групп – в настоящее время их насчитывается более 200 [1], появление нового эпидемического варианта – вибрионов O139 – свидетельствуют о чрезвычайной пластичности и вариабельности поверхностных структур этой группы микроорганизмов. Познание рецепторов, участвующих в механизмах адгезии у холерных вибрионов не O1/не O139, помогло бы разобраться, почему, относясь к виду *Vibrio cholerae* и даже в некоторых случаях имея ген холерного токсина (ctx AB), они не являются возбудителями холеры [2,3]. В итоге более детальное изучение этих микроорганизмов может привести нас к формированию представлений о возможных маркерах энтеропатогенности. Наличие способности к адгезии у микроорганизмов в научной литературе связывают со способностью к гемагглютинации. Согласно литературным данным, адгезивная активность возбудителя холеры коррелирует с его способностью агглютинировать эритроциты человека и животных [4,5,6]. Чем больший спектр разных эритроцитов изучается в данном аспекте, тем больше можно получить данных об адгезивном потенциале конкретной группы микроорганизмов, спектре и специфичности поверхностных структур, участвующих в адгезии, наибольшем сродстве возбудителей инфекции к определённому виду эритроцитов, что может быть использовано в дальнейшем для диагностических целей. В адгезии микроорганизмов участвуют поверхностные белковые структуры бактериальной клетки, обладающие широкой специфичностью к углеводам клетки-мишени, что позволяет осуществлять процесс адгезии или специфического «прилипания». Эти структуры называются лектиновыми рецепторами и могут быть организованы в надмолекулярные структуры – пили или участвовать в сложном процессе адгезии как частные структуры [7,8]. Изучить спектр и специфичность белковых рецепторов холерных вибрионов, специфичных к углеводам клетки-мишени, возможно при помощи блокирования углеводами гемагглютинации наибольшего спектра различных по структуре эритроцитов в реакции конкурентного ингибирования. Ранее спектр углеводной специфичности рецепторов адгезии был нами изучен на штаммах холерных вибрионов эльтор и «Бенгал». Было показано, что ингибирующей способностью на реакцию гемагглютинации *V. cholerae* eltor с характеристикой ctx+ tcp+ обладают глюкоза, манноза, галактоза, сахароза, лактоза и D-глюкозамин; не было обнаружено рецепторов, специфичных арабинозе и аминсахарам: D-галактозамину, N-ацетил-D-галактозамину, N-ацетил-D-маннозамину. В отличие от токсигенных штаммов, у вибрионов эльтор с характеристикой ctx- tcp- выявлены лектиновые рецепторы, специфичные аминсахарам: D-галактозамину, D-глюкозамину, N-ацетил-D-галактозамину, N-ацетил-D-маннозамину. Общим характерным признаком для ток-

сигенных негемолитических и атоксигенных гемолитических штаммов явилось отсутствие рецептора, специфичного арабинозе [5,9]. Цель работы: выявление наиболее полного спектра специфичности лектиновых рецепторов штаммов холерных вибрионов не O1/не O139, участвующих в механизмах адгезии, на модели агглютинации эритроцитов в реакции конкурентного ингибирования.

## Материалы и методы

В работе были использованы штаммы *V. cholerae* non O1/non O139, выделенные из воды поверхностных водоёмов при мониторинге водных объектов г. Ростова-на-Дону – 92 штамма, а также штаммы холерных вибрионов не O1/не O139, с различным набором генов кассеты вирулентности (ctx- tcp-, ctx- tcp+, ctx+ tcp+), выделенные от больных людей и контактных с ними лиц – 40 штаммов.

Реакции гемагглютинации и ингибирования гемагглютинации проводили микрометодом в соответствии с ранее предложенной методикой [9].

## Результаты

Изучение способности к агглютинации различных видов эритроцитов человека и барана у холерных вибрионов не O1/не O139, выделенных из объектов окружающей среды (ООС), показало, что наибольшим сродством они обладают к эритроцитам III группы крови человека – 51,1% изученных штаммов. Остальные виды эритроцитов (I, II, IV группы крови человека и барана) агглютинировались от 15% до 30% штаммами вибрионов не O1/не O139 в зависимости от вида эритроцитов. Однако способность незначительного количества штаммов к агглютинации каждой конкретной группы крови, вида эритроцитов помогла нам выявить наиболее полный спектр специфичности лектиновых рецепторов, который может быть выявлен именно на разных эритроцитах. При ингибировании изученной нами ранее агглютинации углеводами, у тех штаммов, которые вообще были способны к гемагглютинации хотя бы какого-либо вида эритроцитов, мы увидели чрезвычайно разноплановую картину без наличия каких-либо закономерностей (таблица 1).

Рассматривая получившийся профиль специфичности для группы *V. cholerae* non O1/non O139, выделенных из ООС, можно сказать, что специфичность рецепторов адгезии у вибрионов не O1/не O139 широкая, представленная сродством ко всем изученным углеводам. Однако экспрессия у разных штаммов различна и для данной группы вибрионов низкая. Нам не удалось выявить характерных рецепторов для конкретных серогрупп у холерных вибрионов не O1/не O139, выделенных из ООС. Таким образом, мы установили низкую способность группы вибрионов не O1/не O139, выделенных из ООС, к гемагглютинации, а у гемагглютинирующих штаммов малое количество штаммов реагирующих на определённый углевод. Невысокая способность к агглютинации свидетельствует об очень низкой адгезивной активности, слабой экспрессии адгезинов, но при этом, всё же о наличии определённого адгезивного потенциала этой группы свободноживущих вибрионов не O1/не O139, проявляющейся в способности к экспрессии довольно широкого спектра углеводной специфичности лектинов.



Таблица 1

## Спектр лектиновых рецепторов холерных вибрионов не O1/не O139, выделенных из ООС

| Сахара                | Реакция гемм-агглютинации | Вид эритроцитов           |                            |                             |                            |                  |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------|
|                       |                           | I группа крови (абс. (%)) | II группа крови (абс. (%)) | III группа крови (абс. (%)) | IV группа крови (абс. (%)) | баран (абс. (%)) |
|                       |                           | 28* (30,4)                | 25 (27,7)                  | 47 (51,1)                   | 14 (15,2)                  | 22 (22,8)        |
| Глюкоза               |                           | 16 (57,1**)               | 10 (40,0)                  | 2 (4,3)                     | 7 (50,0)                   | 3 (13,6)         |
| Манноза               |                           | 17 (60,7)                 | 11 (44,0)                  | 18 (38,3)                   | 7 (50,0)                   | 19 (86,4)        |
| Галактоза             |                           | 9 (32,1)                  | 3 (12,0)                   | 27 (57,4)                   | 3 (21,4)                   | 17 (77,3)        |
| Арабиноза             |                           | 11 (39,3)                 | 2 (8,0)                    | 25 (53,2)                   | 2 (14,3)                   | 18 (81,8)        |
| Сахароза              |                           | 14 (50,0)                 | 11 (44,0)                  | 15 (31,9)                   | 11 (78,6)                  | 15 (68,2)        |
| Мальтоза              |                           | 13 (46,4)                 | 9 (36,0)                   | 12 (25,5)                   | 10 (71,4)                  | 2 (9,1)          |
| D-глюкозамин          |                           | 13 (46,4)                 | 10 (40,0)                  | 15 (31,9)                   | 9 (64,3)                   | 12 (54,5)        |
| N-ацетил-D-глюкозамин |                           | 10 (35,7)                 | 12 (48,0)                  | 11 (23,4)                   | 7 (50,0)                   | 4 (18,2)         |
| N-ацетил-D-маннозамин |                           | 5 (17,9)                  | 9 (36,0)                   | 5 (10,6)                    | 7 (50,0)                   | 5 (22,7)         |

\* указано количество штаммов, агглютинирующих эритроциты

\*\* указан процент штаммов, гемагглютинация которых подавляется данным углеводом

При изучении способности к агглютинации эритроцитов человека и барана клиническими штаммами холерных вибрионов не O1/не O139, нами было отмечено, что

эритроциты I группы крови человека агглютинировали 11 штаммов из 40, при этом 8 из них не обладали геном ctx AB (таблица 2).

Таблица 2

## Спектр лектиновых рецепторов холерных вибрионов не O1/не O139, выделенных от людей, на эритроцитах I, II, III групп крови человека

| Сахара                | Реакция гемм-агглютинации | Вид эритроцитов     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
|-----------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                       |                           | I группа крови      |                     |                     | II группа крови     |                     |                     | III группа крови    |                     |                     |
|                       |                           | ctx-tcp- (абс. (%)) | ctx-tcp+ (абс. (%)) | ctx+tcp+ (абс. (%)) | ctx-tcp- (абс. (%)) | ctx-tcp+ (абс. (%)) | ctx+tcp+ (абс. (%)) | ctx-tcp- (абс. (%)) | ctx-tcp+ (абс. (%)) | ctx+tcp+ (абс. (%)) |
|                       |                           | 8 (47)              | 0                   | 3 (15,8)            | 10 (58,8)           | 0                   | 4 (21)              | 8 (47)              | 0                   | 2 (10,5)            |
| Глюкоза               |                           | 2 (25)              | -                   | 2 (66,7)            | 1 (10)              | -                   | 3 (75)              | 4 (50)              | -                   | 1 (50)              |
| Манноза               |                           | 8 (100)             | -                   | 2 (66,7)            | 9 (90)              | -                   | 3 (75)              | 5 (62,5)            | -                   | 2 (100)             |
| Галактоза             |                           | 8 (100)             | -                   | 0                   | 9 (90)              | -                   | 0                   | 7 (87,5)            | -                   | 0                   |
| Арабиноза             |                           | 5 (62,5)            | -                   | 0                   | 6 (60)              | -                   | 0                   | 5 (62,5)            | -                   | 0                   |
| Сахароза              |                           | 5 (62,5)            | -                   | 2 (66,7)            | 4 (40)              | -                   | 4 (100)             | 4 (50)              | -                   | 2 (100)             |
| Мальтоза              |                           | 3 (37,5)            | -                   | 2 (66,7)            | 2 (20)              | -                   | 3 (75)              | 4 (50)              | -                   | 1 (50)              |
| D-глюкозамин          |                           | 5 (62,5)            | -                   | 3 (100)             | 3 (30)              | -                   | 3 (75)              | 4 (50)              | -                   | 0                   |
| N-ацетил-D-глюкозамин |                           | 5 (62,5)            | -                   | 3 (100)             | 4 (40)              | -                   | 4 (100)             | 4 (50)              | -                   | 1 (50)              |
| N-ацетил-D-маннозамин |                           | 3 (37,5)            | -                   | 2 (66,7)            | 0                   | -                   | 2 (50)              | 4 (50)              | -                   | 0                   |
| Всего штаммов:        |                           | 17                  | 4                   | 19                  | 17                  | 4                   | 19                  | 17                  | 4                   | 19                  |

Эритроциты II группы крови человека агглютинировали 14 штаммов из 40 взятых в работу. Из них 10 штаммов были атоксигенные и 4 токсигенных штамма. Сродство к эритроцитам III группы крови проявили только 10

штаммов из 40 штаммов, из которых 8 были атоксигенных и 2 токсигенных, что отличает данную группу вибрионов, выделенных от людей, от штаммов, которые из ООС. Клинические штаммы вибрионов не O1/не O139 не обладали





сродством к эритроцитам барана и IV группы крови человека – в 100% случаев реакция гемагглютинации была отрицательна. Таким образом, атоксигенные варианты вибрионов не O1/не O139, выделенные от людей, проявили большую способность к гемагглютинации, чем токсигенные штаммы. Изучение спектра лектиновых рецепторов проводили методом конкурентного ингибирования реакции гемагглютинации. У наибольшего количества атоксигенных штаммов холерных вибрионов не O1/не O139 ингибирование в данной реакции вызывали такие сахара, как галактоза и манноза. У токсигенных штаммов отсутствуют рецепторы галактозы и арабинозы.

Способность 100% клинических штаммов холерных вибрионов не O1/не O139 к агглютинации эритроцитов кролика помогла нам выявить наиболее полный спектр в реакции конкурентного ингибирования и подтвердить спектр лектинов, частично выявляемый на эритроцитах четырёх групп крови человека. Интересным является тот факт, что рецепторы галактозы и арабинозы также не участвуют в агглютинации эритроцитов кролика токсигенными клиническими штаммами вибрионов не O1/не O139. К доминирующим рецепторам, встречающимся у 60% штаммов, можно отнести глюкозу, сахарозу и мальтозу (таблица 3).

Таблица 2

Спектр лектиновых рецепторов холерных вибрионов не O1/не O139, выделенных от людей, на эритроцитах кролика

| Кол-во штаммов        | 17                      | 4                       | 19                      | Всего<br>40 штаммов: |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Генетическая хар-ка   | ctx- tcp-<br>(абс. (%)) | ctx- tcp+<br>(абс. (%)) | ctx+ tcp+<br>(абс. (%)) |                      |
| РГА                   | 16* (94,1)              | 4 (100)                 | 19 (100)                | 39 (97,5)            |
| Сахара                |                         |                         |                         |                      |
| Глюкоза               | 7 (43,75**)             | 4 (100)                 | 13 (68,4)               | 24 (61,5)            |
| Манноза               | 9 (56,25)               | 1 (25)                  | 12 (63,2)               | 22 (56,4)            |
| Галактоза             | 4 (25)                  | 1 (25)                  | 0                       | 5 (12,8)             |
| Арабиноза             | 2 (12,5)                | 1 (25)                  | 0                       | 3 (7,7)              |
| Сахароза              | 12 (75)                 | 4 (100)                 | 15 (80)                 | 31 (79,5)            |
| Мальтоза              | 10 (62,5)               | 4 (100)                 | 13 (68,4)               | 27 (69,2)            |
| D-глюкозамин          | 9 (56,25)               | 4 (100)                 | 7 (36,9)                | 20 (51,3)            |
| N-ацетил-D-глюкозамин | 8 (50)                  | 2 (50)                  | 9 (47,4)                | 19 (48,7)            |
| N-ацетил-D-маннозамин | 6 (37,5)                | 2 (50)                  | 6 (31,6)                | 14 (35,9)            |

\* указано количество штаммов, агглютинирующих эритроциты

\*\* указан процент штаммов, гемагглютинация которых подавляется данным углеводом

## Обсуждение

Ранее, в наших работах, мы определили наиболее полный спектр углеводной специфичности рецепторов адгезии возбудителей холеры O1 и O139 серогрупп [5,6], что позволило сориентироваться в разнообразии углеводной специфичности поверхностных структур клетки-патогена. Интересным было то, что наблюдалась чёткая дифференциация рецепторов адгезии у токсигенных и атоксигенных штаммов эльтор вибрионов, что позволило расширить подходы к их дифференциации. Поэтому изучение спектра углеводной специфичности рецепторов адгезии вибрионов не O1/не O139 представляет интерес, как в плане сравнения детерминант адгезии, которые могут быть характерны для конкретной серогруппы, так и в плане сравнения «профилей» специфичности со штаммами возбудителей холеры. Поэтому мы провели ингибирование изученной нами гемагглютинации углеводами у тех штаммов, которые вообще были способны к гемагглютинации хотя бы какого-либо вида эритроцитов.

Изучение способности к агглютинации различных видов эритроцитов у холерных вибрионов не O1/не O139

серологических групп, выделенных из ООС, показало, что эта группа вибрионов обладает чрезвычайно низкой способностью агглютинировать разные виды эритроцитов. Самая высокая агглютинабельность (47 штаммов из 92-х) проявилась на III группе крови; самая низкая (14 штаммов из 92-х) проявилась по отношению к эритроцитам IV группы крови. Клинические штаммы холерных вибрионов не O1/не O139 характеризовались ещё более низкой способностью к агглютинации эритроцитов, чем штаммы, выделенные в ходе мониторинга водных объектов окружающей среды. Так, наибольшее сродство (14 штаммов из 40) вибрионы данной группы проявили к эритроцитам II группы крови человека и вообще не агглютинировали в 100% случаев эритроциты барана и IV группы крови человека.

Невысокая способность гемагглютинировать различные виды эритроцитов свидетельствует о низком адгезивном потенциале этой группы штаммов, что коррелирует с изученной нами ранее низкой адгезивной активностью в методе Бриллиса [10]. Однако способность незначительного количества штаммов к агглютинации разных видов эритроцитов помогла нам выявить наиболее полный спектр тех лектиновых рецепторов, которые



способны участвовать в механизмах адгезии у разных серогрупп вибрионов не O1/не O139. Специфичность рецепторов адгезии у вибрионов не O1/не O139, независимо от токсигенности, объекта выделения, принадлежности к серологической группе, широкая и представлена наличием рецепторов ко всем использованным в работе углеводам, т. е. рецепторы вибрионов не O1/не O139 представлены незакономерным широким и размытым спектром слабой специфической активности ко всем изученным углеводам.

Невысокая способность к агглютинации и большое количество рецепторов адгезии у холерных вибрионов не O1/не O139 (углеводы и аминсахара) могут являться одними из факторов, способствующих их сохранению и выживаемости в окружающей среде и организме человека. В связи с тем, что спектр углеводных рецепторов выражен слабо, но довольно разнообразен, можно предположить, что их наличие является своеобразным механизмом адаптации к условиям существования.

### Краткое заключение

Таким образом, штаммы холерных вибрионов не O1/не O139 серологических групп, независимо от объекта выделения, обладают низкой способностью к агглютинации эритроцитов, что свидетельствует о низком адгезивном потенциале и подтверждается количественными показателями при изучении адгезивных свойств по методу Брилиса. Адгезивные свойства холерных вибрионов не O1/не O139 обусловлены лектиновыми рецепторами различной углеводной специфичности и представлены сродством к моносахаридам, дисахаридам и аминсахарам. Экспрессию разных по специфичности лектинов у одного и того же штамма можно выявить на разных видах эритроцитов. У холерных вибрионов не O1/не O139 серологических групп не выявлено различий в специфичности лектиновых рецепторов в зависимости от принадлежности к серогруппе, токсигенности, объекта выделения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Faruque S. M., Nair G. B. Molecular ecology of toxigenic *Vibrio cholerae*//Microbiol. Immunol. – 2002. – Vol. 46, N2. – P. 59-66
2. Bag P. K., Bhowmik P., Hajra T. K. et al. Putative virulence traits and pathogenicity of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 isolated from surface waters in Kolkata, India//Appl. Environ. Microbiol. – 2008. – Vol. 74, №18. – P. 5635-5644.
3. Kumar P., Peter W. A., Thomas S. Detection of virulence genes in *Vibrio cholerae* isolated from aquatic environment in Kerala, Southern India//Appl. Biochem. Biotechnol. – 2008. – Vol. 151, №2-3. – P. 256-262.
4. Андрусенко И.Т. Исследование факторов, влияющих на вирулентность холерных вибрионов и разработка новых методов ее определения//Автореферат дисс. на соискание ученой степени докт.биол.наук – Саратов. – 1991. – 35 с.
5. Колякина А. В. Лектиновые рецепторы холерных вибрионов//Автореферат на соискание уч. степени канд. мед. наук. – Ставрополь, 2009. – 18 с.
6. Телесманич Н. Р, Колякина А. В., Ломов Ю. М. и др. Характеристика адгезивной активности холерных вибрионов на эритроцитах млекопитающих для выбора дополнительного ориентировочного теста их эпидемической значимости//Клин. лаб. диагн. – 2008. - №7. – с.45-48.
7. Лахтин В.М. Биотехнология лектинов//Биотехнология. – 1989. - Т. 5, № 6. – С. 616-691
8. Луцик М.Д., Панасюк Е.Н., Луцик А.Д. Лектины. - Львов, 1981. – 156 с.
9. Ломов Ю. М., Телесманич Н. Р, Колякина А. В. Специфичность лектиновых рецепторов холерных вибрионов//ЖМЭИ. – 2007. - №6. – с. 68-72.
10. Акулова М. В., Телесманич Н. Р., Ломов Ю. М. и др. Сравнительная характеристика способности к адгезии холерных вибрионов не O1/не O139 серогрупп, выделенных от человека и свежесекретированных из объектов окружающей среды//Здоровье населения и среда обитания. – М, 2010. - №6 – с. 17-19.

ПОСТУПИЛА: 26.02.2013



Е.В. Харламов, С.В. Орлова, А.В. Шкурина

## ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ С УЧЕТОМ СОМАТОТИПОВ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра физической культуры, лечебной физической культуры и спортивной медицины  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: Shkurina\_nastya@mail.ru*

Цель: изучить динамику изменения уровня физического здоровья студентов разных соматотипов за 2001 и 2011 гг.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 200 студентов (123 жен. и 77 муж.) в 2001 году и 200 студентов (103 женщин и 97 мужчин) в 2011 году в возрасте 17 - 21 год, обучающихся в Ростовском государственном медицинском университете. Определение соматотипа проводилось по методике Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина. Для оценки уровня физического здоровья (УФЗ) использовался экспресс-метод Г.В. Апанасенко.

Результаты: Среди студентов 2001 и 2011 гг. было выявлено преобладание уровня физического здоровья «низкий» и «ниже среднего» и практически отсутствуют студенты с «выше среднего» и «высоким» УФЗ. Отмечается наиболее выраженное снижение УФЗ у MeC соматотипа («низкий» УФЗ увеличился с 21,5% до 46,15%). При этом студенты MaC соматотипа имеют наибольшее количество представителей с «низким» УФЗ (68,42%).

Выводы: уровень физического здоровья за 10 лет снизился. Студенты MaC соматотипа относятся к группе риска по уровню физического здоровья. Эта же тенденция наблюдалась и в 2001 году.

*Ключевые слова:* уровень физического здоровья, соматотип, студенты.

E.V. Kharlamov, S.V. Orlova, A.V. Shkurina

## ASSESSMENT OF CHANGE OF INDICATORS OF LEVEL OF PHYSICAL HEALTH OF STUDENTS TAKING INTO ACCOUNT SOMATOTYPES

*Rostov state medical university,  
Department of physical culture, medical physical culture and sports medicine,  
Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Lane, 29. E-mail: Shkurina\_nastya@mail.ru*

Purpose: To study the dynamics of changes in the physical health of students of different somatotypes for 2001 and 2011 years.

Materials and Methods: The study involved 200 students (123 women and 77 men) in 2001 and 200 students (103 women and 97 men) in 2011 at the age of 17 - 21 years old, enrolled in Rostov State Medical University. Determination was carried out by the method of somatotype R.N. Dorokhov, V.G. Petruhina. To assess the level of physical health (HFA) was used rapid method G.V. Apanasenko.

Results: Among the students 2001 and 2011 years found the prevalence level of physical health «low» and «below average» and almost no students with «above average» and «high» HFA. Marked the most marked reduction in HFA MeC somatotype («low» HFA has increased from 21.5% to 46.15%). The students MAC somatotype have the largest number of representatives with «low» HFA (68.42%).

Summary: The level of physical health for 10 years has declined. MAC somatotype students are at risk in terms of physical health. The same trend was observed in 2001.

Keywords: level of physical health, somatotype, students.



### Введение

В течение последних лет наметилась устойчивая тенденция к снижению функциональных возможностей, двигательных способностей и ухудшению состояния здоровья студенческой молодежи [1]. Интенсификация обучения в ВУЗах, повышение требований к качеству подготовки молодых специалистов должны сопровождаться контролем уровня физического здоровья с целью поддержания высокой умственной и физической работоспособности [2]. Соматотип - как морфологическое выражение конституции - одна из интегральных характеристик человеческого организма [3]. Он формируется при реализации наследственной программы в условиях конкретной окружающей среды, отражает уровень и гармоничность физического развития человека. В настоящее время признано, что изучение нормального строения и функций организма человека невозможно без учета его конституциональных особенностей. В этой связи интерес представляет мониторинг уровня физического здоровья студентов с учетом соматотипа [4].

Цель исследования - изучение динамики изменения уровня физического здоровья студентов разных соматотипов за 2001 и 2011 гг.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 200 студентов (123 жен. и 77 муж.) в 2001 году и 200 студентов (103 жен. и 97 муж.) в 2011 году в возрасте 17 - 21 год, обучающихся в Ростовском государственном медицинском университете.

Соматотипирование проводили по методике Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина [3]. Производилась оценка телесных показателей, составляющих трёх независимых уровней варьирования - габаритного (ГУВ), компонентного (КУВ) и пропорционного (ПУВ). В первую очередь оценивались габариты обследуемого - длина и масса тела. Затем производилась оценка компонентов тела - выраженность и соотношение жировой, костной и мышечной масс тела с обязательной ориентацией на первый уровень варьирования. На заключительном этапе оценивались пропорционные особенности обследуемых, определялась длина нижних конечностей. По ГУВ студенты распределялись на семь соматотипов: наносомный (Нас), микросомный (МиС), микромезосомный (МиМеС), мезосомный (МеС), мезомакросомный (МеМаС), макросомный (МаС) и мегалосомный (МеГС).

Для оценки уровня физического здоровья (УФЗ) использовался экспресс-метод Г.В. Апанасенко [5]. Данная методика включает измерение длины и массы тела, жизненной емкости легких (ЖЕЛ), мышечной силы кисти, проведение функциональной пробы с 20-ю приседаниями за 30 сек (Проба Мартине). Измерения производили по стандартным методикам с использованием доступного оборудования: медицинских весов, ростомера, спидометра, динамометра для измерения мышечной силы кисти, аппарата для измерения артериального давления и секундомера.

На основании полученных результатов тестирования рассчитывались следующие индексы: весо-ростовой, жизненный, силовой, Робинсона. Величины рассчитанных индексов и время восстановления ЧСС после функ-

циональной пробы дают интегральную оценку УФЗ.

Все показатели также переводились в условные баллы и оценивались применительно ко всей популяции и трем соматотипам по габаритному уровню варьирования. Всего выделяют пять уровней физического здоровья: до 4-х баллов - «низкий», 5-9 баллов - «ниже среднего», 10-13 баллов - «средний», 14-15 баллов - «выше среднего», 17-21 балл - «высокий». По данной системе оценок безопасный уровень здоровья (выше среднего) ограничивается 14 баллами. Это наименьшая сумма баллов, которая гарантирует отсутствие клинических признаков болезни. Но следует отметить, что отсутствие клинических проявлений болезни еще не свидетельствует о наличии стабильного здоровья. Средний уровень здоровья, очевидно, может расцениваться как критический.

Данные сравнивались с показателями уровня здоровья студентов РостГМУ в 2001 году.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась при помощи пакета статистических программ Statistica, версия 6.0, Microsoft Office Excel 2007. Достоверность различий, полученных в эксперименте, определялась с помощью t-критерия Стьюдента для взаимосвязанных выборок при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Анализ полученного в ходе исследования антропометрического материала показал, что в 2011 году имелись представители 6 соматических типов: микросомный (МиС) - 25,68%, микромезосомный (МиМеС) - 10,81%, мезосомный (МеС) - 17,57%, мезомакросомный (МеМаС) - 16,22%, макросомный (МаС) - 25,68%, мегалосомный (МеГС) - 4,05% (рис.1). В сравнении с 2001 г. отмечается достоверное увеличение представителей МиС ( $p \leq 0,05$ ). Имеется тенденция к снижению количества студентов МиМеС, МеС и МаС соматотипов.

Изучение компонентного уровня варьирования показало, что в 2001 году очень низкий показатель жировой массы (ЖМ) имеют 5% женщин, низкий - 30%, ниже среднего - 27%, средний - 15%; у мужчин - очень низкий - 45%, низкий - 31%, ниже среднего - 11% и средний - 7%, т.е. у мужчин жировая масса слабее развита, чем у женщин ( $p < 0,05$ ). Мышечная масса у женщин: очень низкая - 15%, низкая - 56% и ниже среднего - 16%; у мужчин: очень низкая - 8%, низкая 56%, ниже среднего - 22%. Таким образом, у женщин доминирует жировая масса, а у мужчин - мышечная масса ( $p < 0,05$ ). Показатели костной массы (КМ) как у мужчин, так и у женщин сдвинуты в сторону низких показателей.

Исследование компонентного уровня варьирования в 2011 году дало следующие результаты: низкий показатель ЖМ имеют 27,9% женщин, ниже среднего - 51,1%, средний - 11,63%, выше среднего - 7%; среди мужчин - низкий 25%, ниже среднего - 39,3%, средний - 32%. Оценка мышечной массы показала, что 22,4% женщин имеют низкую мышечную массу, 58% - ниже среднего, 10% - среднюю. Среди мужчин 72% имеют мышечную массу ниже среднего, 13% - среднюю, выше среднего - 13%. Т.е. сохраняется выраженность мышечной массы у мужчин ( $p < 0,05$ ). Результаты измерения костной массы следующие: у женщин низкий уровень имеют 36,7%, ниже среднего - 40,0%; среди мужчин: у 17,24% - низкая КМ, 62% - ниже среднего, 13,8% - средняя КМ.



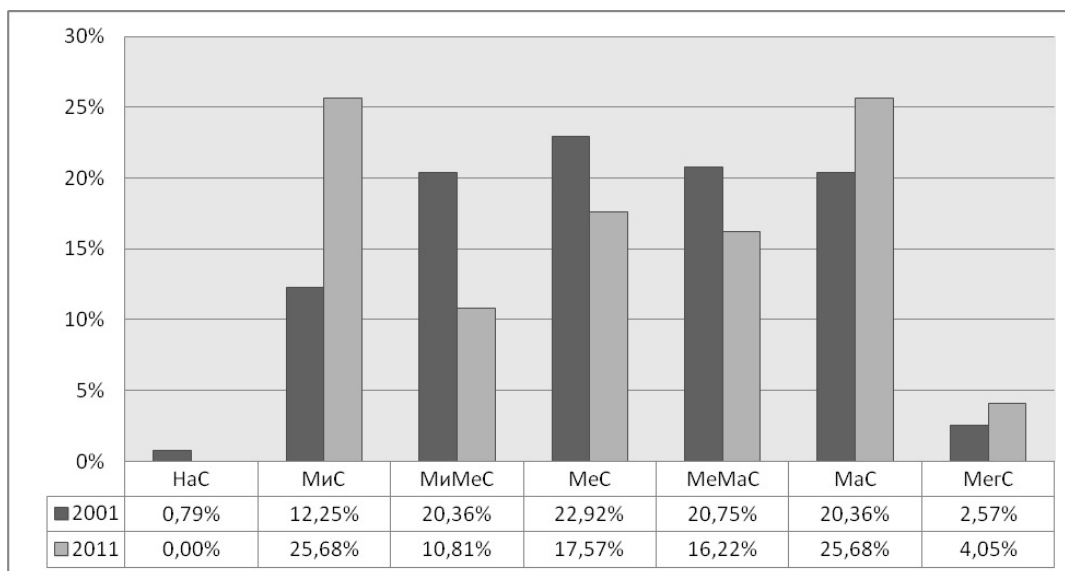


Рис. 1. Результаты соматотипирования студентов (%).

Таким образом, показатели компонентного уровня варьирования и гендерные различия изменились незначительно. Все компоненты сдвинуты в сторону низких показателей, что свидетельствует о слабом физическом развитии обследуемого контингента.

Анализ пропорционного уровня варьирования признаков выявил у обследуемых среднюю и длинную нижнюю конечность. Достоверных отличий в десятилетней динамике не выявлено.

В ходе исследования уровня физического здоровья было установлено, что во всей популяции и по соматотипам

показателей с «высоким» уровнем здоровья и «выше среднего» не встречалось. В 2001 году количество студентов, имеющих «низкий» уровень физического здоровья, составляло 26,67%, а в 2011 году этот показатель достоверно увеличился на 18,44% и составил 45,11% ( $p < 0,05$ ). При этом число студентов, имеющих уровень здоровья «ниже среднего», снизилось на 10,8% (с 53,94 % до 43,14 %). Показатели по «среднему» уровню физического здоровья в 2011 году по сравнению с 2001 годом также уменьшились на 6,63 % (с 18,38 % до 11,75%) ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

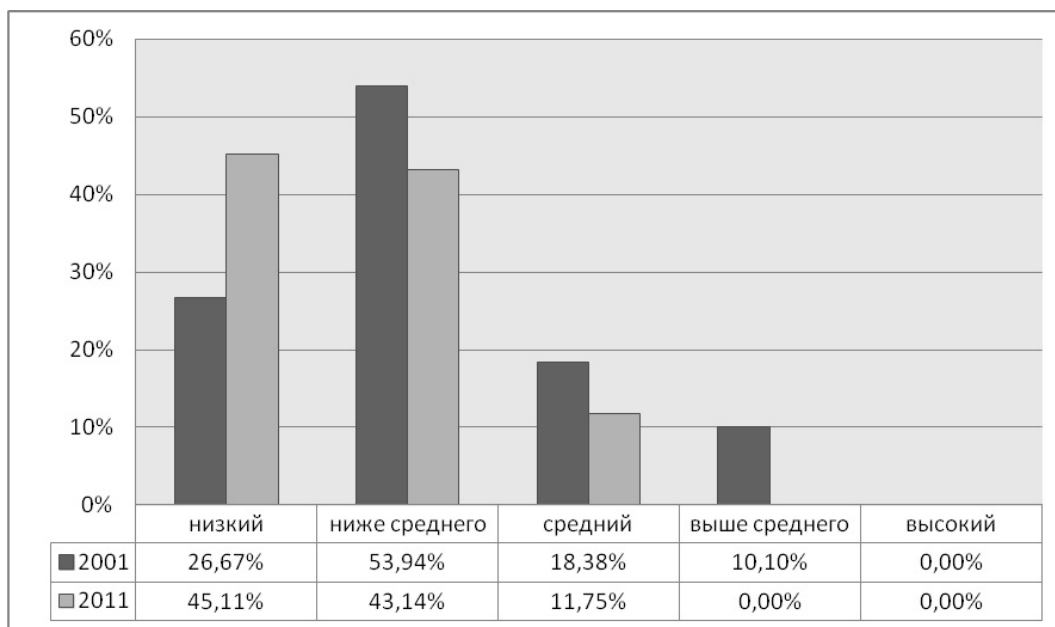


Рис. 2. Уровень физического здоровья студентов 2001 и 2011 гг. (%).

Оценка УФЗ по соматотипам дала следующие результаты. Максимально «низкий» УФЗ имеют студенты МаС соматотипа (68,4%), МеС (66,7%) и МеМаС (63,6%). Большинство студентов МиС соматотипа (68,4%) имеют УФЗ

«ниже среднего». При этом количество студентов данного УФЗ уменьшается к МаС соматотипу. Таким образом, наблюдается картина снижения УФЗ с увеличением ГУВ (рис. 3).

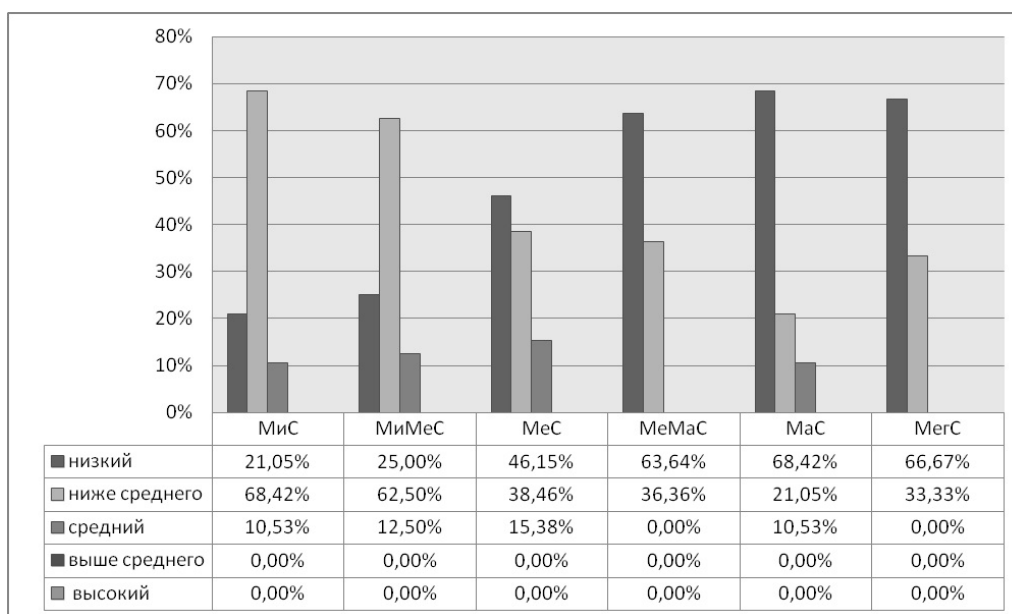


Рис. 3. Результаты оценки УФЗ студентов по соматотипам (2011 год., %).

Сравнительный анализ данных по УФЗ с учетом соматотипа 2001 и 2011 гг. показал, что у представителей МиС соматотипа наблюдается незначительная динамика показателей по УФЗ.

У представителей МеС и МаС соматотипа выявлено увеличение количества представителей с «низким» УФЗ соответственно на 24,65% и 26,84% ( $p < 0,05$ ). При этом наблюдается снижение количества студентов, имеющих УФЗ ниже среднего, как у МеС (на 22,29%), так и МаС (на 27,46%) соматотипов ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий по среднему УФЗ выявлено не было.

Выявлены гендерные различия по УФЗ. У мужчин МаС в 2011 году 77,8 % имеют низкий УФЗ, что на 34,9 % больше, чем в 2001 году ( $p < 0,05$ ). Показатель по УФЗ «ниже среднего», напротив, снизился на 23,5 % (с 45,7% до 22,2%) ( $p < 0,05$ ). Представителей со «средним» уровнем здоровья не наблюдалось вовсе.

У представители МеС типа на 15 % увеличилось количество студентов, имеющих «низкий» УФЗ ( $p < 0,05$ ), при этом остальные показатели в данной соматической группе и у МиС соматотипа изменились не значительно.

Среди женщин МеС типа наблюдался наиболее высокий прирост числа студентов, имеющих «низкий» УФЗ - 32,1% (с 25% до 57,1%) ( $p < 0,05$ ), уменьшилось количество студентов с УФЗ «ниже среднего» на 33,9% (с 62,5%

до 28,6%) ( $p < 0,05$ ). Среди представителей МаС соматотипа 60% имеют низкий УФЗ, что на 20 % больше, чем в 2001 году ( $p < 0,05$ ). А представителей с УФЗ ниже среднего стало на 30 % меньше ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что уровень физического здоровья за 10 лет снизился. Среди студентов по габаритному уровню варьирования было выявлено преобладание уровня физического здоровья «низкий» и «ниже среднего» и практически отсутствуют студенты с «выше среднего» и «высоким» УФЗ. Наблюдается динамика снижения УФЗ с увеличением ГУВ, а значит - учет соматотипа крайне важен для прогноза состояния здоровья в процессе обучения в ВУЗе, выбора необходимых мер профилактики заболеваний и укрепления здоровья студентов. Отмечается наиболее выраженное снижение УФЗ у МеС соматотипа («низкий» УФЗ увеличился с 21,5% до 46,15%). При этом студенты МаС соматотипа имеют наибольшее количество представителей с «низким» УФЗ (68,42%), что позволяет их отнести к группе риска по уровню физического здоровья. Эта же тенденция наблюдалась и в 2001 году.

### ЛИТЕРАТУРА

- Мандриков В.Б., Неумоин В.В., Ткачева Н.Д. Проблемы и перспективы развития физической культуры и спорта в вузах Волгоградской области. Инновационные подходы в организации и управлении физической культурой в образовательных учреждениях. Здоровье-сберегающие технологии: Материалы международной научно-практической конференции. (14-15 сентября 2010г.). – Волгоград: издательство ВолГМУ. 2010 – 3-9с.
- Таранцова А.В. Медико-социальные аспекты формирования здорового образа жизни молодежи Ростовской области // Научно-практический журнал Валеология. – 2012. - №3. – 30-36с.
- Дорохов Р.Н., Петрухин В.Г. Методико-педагогические аспекты подготовки юных спортсменов. - Смоленск, 1989. - 4-14 с.
- Харламов Е.В. Актуальность проблем в интегративной антропологии //Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. - №2. – 10-14с.
- Апанасенко Г.Л. Эволюция биоэнергетики и здоровье человека. – СПб.: МПС Петрополис, 1992. – 123с.



**В.Н. Чернов, А.В. Родаков, Р.Н. Байрамов**

## **МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНЫХ РАН С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОВЯЗКИ СО СТЕЛЛАНИНОМ-ПЭГ 3%**

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра общей хирургии*

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

Цель работы: улучшить результаты лечения больных с гнойными ранами различного происхождения путём использования повязки с мазевой основой «Стелланин-ПЭГ3%».

Материалы и методы: в работе показаны результаты лечения и исследования 55 больных с гнойными ранами различного происхождения, в местном лечении которых применялись мази «Левомеколь» или «Стелланин-ПЭГ 3%». С целью оценки эффективности лечения была использована вульвография с измерением площади и объёма раны, цитология мазков-отпечатков с центра и краёв раны, бактериологическое исследование на 1, 5 и 10-е сутки.

Результаты: при использовании мази «Стелланин-ПЭГ 3%» отмечено сокращение сроков заживления гнойных ран, септических осложнений и сроков пребывания в стационаре до 2 койко-дней.

Выводы: более быстрое снижение количества микроорганизмов в ране при лечении Стелланином играет важную роль в процессе заживления гнойных ран.

*Ключевые слова:* лечение гнойных ран, мазь «Стелланин».

**V.N. Chernov, A.V. Rodakov, R.N. Bayramov**

## **LOCAL TREATMENT OF PURULENT WOUNDS BY USE OF BANDAGE WITH STELLANIN-PEG 3%**

*Rostov State Medical University,  
Department of general surgery,*

*29 Nahichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: v.chernov@mail.ru*

Purpose: to improve the results of treatment of patients with purulent wounds by use of bandages with "Stellanin-PEG 3%".

Materials and methods: the research groups included 55 patients with purulent wounds of different origin, local treatment which apply ointment «Levomekol» or «Stellanin-PEG 3%». To assess the effectiveness of the treatment we used vulvography with the measurement area and the volume of the wound, cytology of the center and the edges of the wound, bacteriology at 1, 5 and 10 days.

Results: when you use the ointment «Stellanin-PEG 3%» decline in terms of healing the wounds, surgical complications and length of stay in the hospital until 2 bed-days.

Summary: a rapid decline in the number of microorganisms in the wound in treatment of Stellanin, plays a very important role in the healing process of wounds festering.

*Keywords:* treatment of purulent wounds, ointment «Stellanin».



### Введение

**А**ктуальность проблемы лечения больных с гнойными ранами обусловлена тем, что количество больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей и ранами не уменьшается, а по данным некоторых авторов даже имеет тенденцию к росту, составляя до 35–40% от всего количества хирургических больных. Связано это с ростом резистентности микрофлоры, отсутствием в стационарах современных, но очень дорогостоящих методов борьбы с хирургической инфекцией. И в то же время многие стандартные методы местного лечения гнойных ран не совершенствовались многие годы и «устарели». Таким образом, проблема лечения гнойных ран требует дальнейшего изучения и совершенствования.

Цель работы: улучшить результаты лечения больных с гнойными ранами в I фазу раневого процесса путём использования повязки с новой гидрофильной полиэтиленоксидной мазью «Стелланин-ПЭГ 3%», имеющей в качестве активного вещества 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид.

### Материалы и методы

В исследование вошли 55 больных с гнойными ранами различного происхождения без сопутствующей патологии, способствующей снижению репаративных свойств тканей. Всем больным в I фазу раневого процесса был выполнен стандартный комплекс хирургических мероприятий, включающий хирургическую обработку гнойной раны, вскрытие, дренирование гнойных затёков, некрэктомии и т.д. Местное лечение больных включало перевязки с обработкой ран антисептиками, ультразвуковой кавитацией, ультрафиолетовым облучением, наложением маевой повязки. В контрольной группе (30 больных) использовалась мазь «Левомеколь», в исследуемой группе (25 больных) – мазь «Стелланин-ПЭГ 3%». Обе группы больных сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии, качественному и количественному составу микрофлоры в ранах до начала терапии.

Мазь «Стелланин-ПЭГ 3%» представляет собой уни-

кальное комплексное соединение, объединяющее в себе биологически активный йод, димексид и органическую составляющую – производное бензимидазола, обладающее собственной регенеративной, антибактериальной и противовоспалительной активностью. Данное соединение активного йода позволило не только расширить противомикробный спектр, но и пролонгировать антибактериальный эффект, практически нивелировать токсические свойства йода и активизировать процессы регенерации поврежденных тканей [1,2].

С целью оценки эффективности лечения в обеих группах мы использовали вульнографию с измерением площади и объёма раны, цитологию мазков-отпечатков с центра и краёв раны, бактериологическое исследование на 1, 5 и 10-е сутки.

Цитологическое исследование выполнялось следующим образом. Прикладывая и слегка надавливая стерильное предметное стекло к поверхности исследуемого участка раны получали ряд последовательных отпечатков с этого участка. Если поверхность раны была обильно покрыта гноем, то перед получением мазков его удаляли легким прикосновением стерильного ватного или марлевого шарика. Мазки-отпечатки высушивались, затем фиксировались и окрашивались по Романовскому-Гимзе по стандартной методике.

### Результаты и обсуждение

При цитологическом исследовании полученного материала установлено, что до начала лечения цитологическая картина мазков-отпечатков из дна и краёв язвенных дефектов у пациентов обеих групп была идентичной.

В мазках обнаруживалось большое количество (до  $283 \pm 5$  в поле зрения) клеток, основная часть (до 97%) была представлена сегментоядерными лейкоцитами и незначительная часть – лимфоцитами. Присутствовали фрагменты разрушенных клеток и обильная, преимущественно кокковая флора в количестве 108 КОЕ на 1г ткани и более (Рис. 1). Макрофаги, клетки фибробластического ряда и эпителий отсутствовали. Расположение микроорганизмов как вне- так и внутриклеточно, демонстрирует процессы завершённого и незавершённого фагоцитоза.

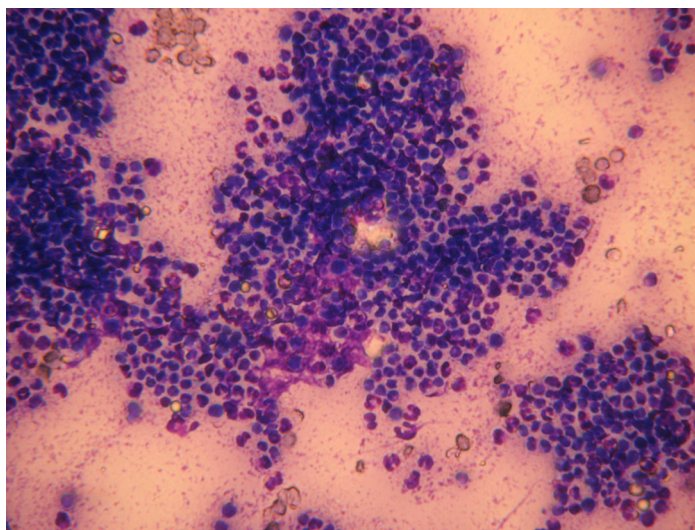


Рис. 1. Цитологическая картина из области дна раны до начала лечения. Гнойно-некротический детрит, большое количество микроорганизмов. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. 200.





Однако на 5-е сутки с момента начала терапии цитологическая картина в двух исследованных нами группах имела отличия.

У пациентов, в лечении которых использовалась мазь «Левомеколь», в цитологической картине как из дна, так и из краев раны особых изменений практически не наблюдалось.

Клеточность мазков оставалась высокой (в среднем, до  $198 \pm 3$  в поле зрения), преобладал гнойно-некротический детрит. До 95% клеток составляли лейкоциты, сохранялось высокое бактериальное загрязнение (количество микроорганизмов в среднем более 106 КОЕ на 1 г ткани), представленное преимущественно кокковой флорой; макрофаги, фибробласты и эпителиальные клетки отсутствовали (Рис. 2).

В мазках, полученных как из области дна, так и из краев раневого дефекта пациентов, в терапии которых использовалась мазь «Стелланин-ПЭГ3%», были выявлены значительные изменения по сравнению как с цитологиче-

ской картиной мазков до начала лечения, так и цитogramмами контрольной группы.

Обращало на себя внимание выраженное снижение клеточности мазков до  $78 \pm 2$  клеток в поле зрения. На смену нейтрофилам пришли лимфоциты  $34 \pm 5$  в поле зрения, появились макрофаги (до  $15 \pm 2$  в поле зрения), способствующие активному очищению раны, фагоцитоз приобрел характер заверщенного.

Характерными признаками, свидетельствующими об активности процесса заживления считали появление миофибробластов (до  $6 \pm 2$  в поле зрения) в области дна и клеток базального и парабазального слоев плоского эпителия (до  $3 \pm 0,5$  в поле зрения) в краях раны (Рис. 2). Было отмечено снижение уровня бактериальной загрязненности ниже «критического» (количество микроорганизмов в среднем до 105 КОЕ на 1 г ткани). Микроорганизмы представлены также преимущественно грамположительной кокковой флорой.

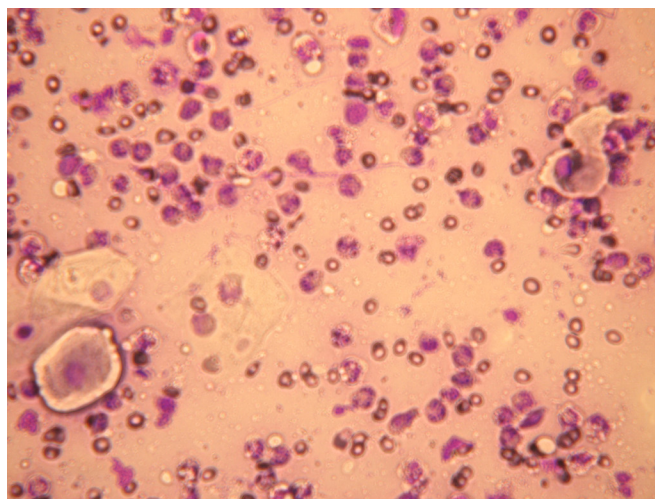
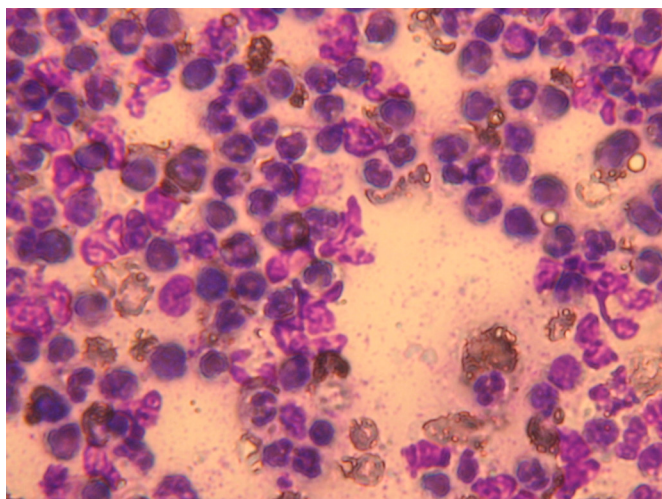


Рис. 2. Цитологическая картина мазка, полученного из дна раны. Пятые сутки лечения с использованием мази «Левомеколь» (слева) и «Стелланин-ПЭГ 3%» (справа). Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. 300.

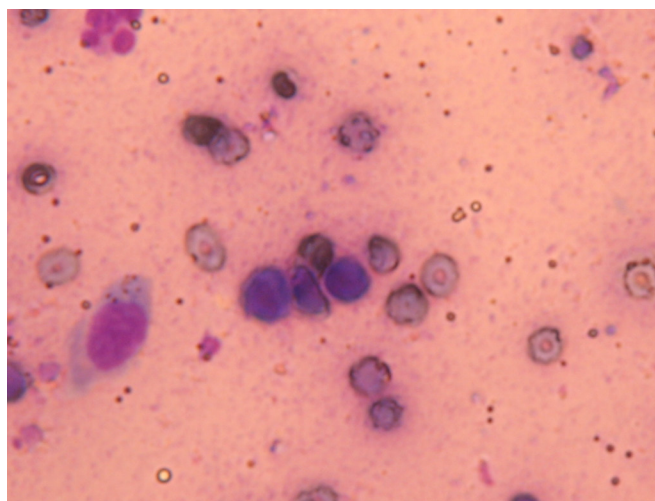
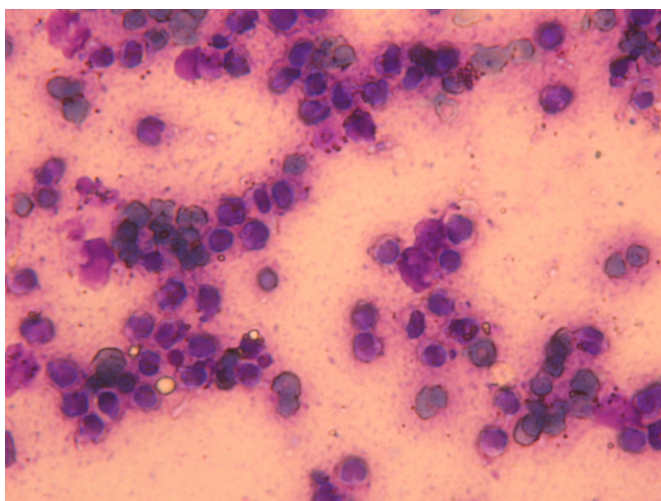
Таким образом, на пятые сутки у пациентов, в лечении которых использовалась мазь Стелланин-ПЭГ3%, в отличие от контрольной группы, гнойно-воспалительный тип цитогамм менялся на воспалительно-регенераторный. В некоторых мазках можно было увидеть одиночные клетки эндотелия капилляров, что свидетельствовало об активном росте грануляционной ткани.

На 10-е сутки с момента начала лечения в цитологической картине мазков-отпечатков, полученных как из дна, так и из краев раневого дефекта пациентов, при лечении которых была использована мазь Левомеколь, были отмечены признаки начала процессов репарации. Количество нейтрофилов снижалось до 63%, количество лимфоцитов возрастало до 27% от общего количества клеток. В мазках из области дна обращало на себя внимание появление макрофагов (до  $7 \pm 3$  в поле зрения). Однако общая клеточность мазков и их микробная обсемененность в 24% исследований оставалась высокой (до  $115 \pm 2$  клеток в поле зрения, микробная обсемененность до 104 КОЕ на 1 г ткани), фибробласты одиночные, преимущественно в мазках их краев язвенного дефекта, эндотелий сосудов

не определялся (Рис. 3). Данная ситуация у 24% больных контрольной группы не позволила на 10-е сутки использовать хирургические способы закрытия раны.

В этот же срок у всех пациентов, в терапии которых была использована мазь Стелланин-ПЭГ, цитогамма приобретала регенераторный характер. Клеточность мазков низкая (до  $15 \pm 4$  клеток в поле зрения). Нейтрофилы до 3% от общего числа клеток, преобладали фибробласты, макрофаги. Микробная обсемененность низкая – менее 103 КОЕ на 1 г ткани. (Рис. 3). Всем нуждавшимся больным в основной группе хирургические способы закрытия ран исполнены до 10-х суток.

Таким образом, в ходе исследования отмечено, что до начала лечения в мазках пациентов обеих групп как из дна, так и из краев гнойной раны, имели место выраженные некротические и воспалительные изменения. Это проявлялось высокой (до  $283 \pm 5$  клеток в поле зрения) клеточностью мазков с преобладанием в них (до 97%) нейтрофилов, высокой микробной обсемененностью (количество микроорганизмов, в среднем, 108 КОЕ на 1 г ткани и более).



**Рис. 3. Цитологическая картина из области дна раны. Десятые сутки лечения с использованием мази Левомеколь (слева) и мази «Стелланин-ПЭГ 3%» (справа). Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. 450.**

При лечении гнойных ран Стелланином на пятые сутки с момента начала терапии в мазках, полученных как из области дна, так и из краев раны наблюдалось выраженное снижение клеточности мазков до  $78 \pm 2$  клеток в поле зрения. Количество нейтрофилов снижалось, преобладали лимфоциты, макрофаги, было отмечено появление миофибробластов, что свидетельствует о наступлении фазы регенерации. Присутствие эндотелия капилляров в отдельных мазках может служить косвенным признаком начала процессов репарации и восстановления кровоснабжения в ране.

При лечении Левомеколем подобные изменения в цитограмме были отмечены только на десятые сутки, что является показателем отставания процессов репаративной регенерации в этой группе пациентов.

Сроки пребывания в стационаре у больных контрольной группы составили 14,3 койко-дней. В основной группе – 12,5 койко-дней.

В обеих группах больных в 1-е сутки отмечены высокая микробная обсемененность ран, некротический и дегенеративно-воспалительный типы цитограмм. На 5-е сутки у всех больных основной группы отмечено снижение микробной обсемененности ниже «критического» и наличие регенеративно-воспалительного типа цитограмм, в то время как у больных контрольной группы такой эффект отмечен лишь у 72% больных. Размеры раны в основной группе в среднем уменьшились на 12%, контрольной – на 10%. На 10-е сутки у всех больных основной группы отмечен регенераторный тип цитограммы, в то время как в контрольной группе – у 76% больных. У всех больных основной группы рост раневой микрофлоры отсутствовал. В контрольной группе – сохранялся у 12% больных. Размеры ран уменьшились в основной группе в среднем на 28%, в контрольной – на 24%. Данные результаты по-

зволили всем больным основной группы до 10-х суток лечения использовать различные хирургические способы закрытия раны.

Снижение количества микроорганизмов в ране при лечении Стелланином, на наш взгляд, играет очень важную роль в процессе заживления, так как микробы в тканях и сгустках крови в инфицированной ране начинают восприниматься иммунной системой как антигенно чуждые. Запускаются механизмы их отторжения посредством воспалительной демаркации и секвестрации с образованием гнойного отделяемого. В результате раневой процесс в I фазе задерживается.

### Заключение

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что использование мази «Стелланин-ПЭГ 3%» в местном лечении гнойных ран ускоряет процессы некролиза, очищения раны. Выраженный антибактериальный эффект Стелланина приводит к более быстрому снижению микробной обсемененности раны и, как следствие, к снижению воспаления, антигенного раздражения. Кроме того, мазь Стелланин-ПЭГ проявляет выраженные регенерационные свойства уже на 5-ый день терапии, проявляющееся в появлении миофибробластов в области дна, клеток базального и парабазального слоев плоского эпителия в краях раны и клеток эндотелия капилляров, что может служить косвенным признаком начала процесса восстановления кровоснабжения в ране. В целом действие препарата Стелланин-ПЭГ 3% выражается в сокращении сроков заживления гнойных ран, сокращении септических осложнений и сроков пребывания в стационаре до 2 койко-дней, что составляет более 12 % в сравнении с мазью Левомеколь.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Страдомский Б.В., Солодунов Ю.Ю., Лыкова Е.О. Экспериментальная и клиническая фармакология мазевых форм Стелланина (1,3-диэтилбензилмедазолия трийодида). - Ростов-на-Дону: НМЦ «Логос», 2009. – 70 с.
2. Блатун Л.А. Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв // Фармацевтический вестник. -2002.- №3.- С. 18-19

ПОСТУПИЛА: 11.03.2013



Ц. Дойчинова<sup>1</sup>, Г. Ганчева<sup>1</sup>, Д. Шаламанов<sup>1</sup>, Р. Ненова<sup>2</sup>,  
С. Иванова<sup>3</sup>, Й. Петков<sup>3</sup>

## СЛУЧАЙ КОЖНОЙ ФОРМЫ АНТРАКСА

<sup>1</sup>Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии, паразитологии и тропической медицины

Медицинского университета - Плевен

1, Sv. Kliment Ohridski Str. 5800 Pleven Bulgaria

<sup>2</sup>Национальная референтная лаборатория особо опасных инфекций, София

<sup>3</sup>Болгарское агентство безопасности пищевых продуктов – Национальный диагностический научно-исследовательский институт ветеринарной медицины «Проф. д-р Г. Павлов», София

Представлен случай заболевания антраксом в кожной форме, проходивший с дискретным токсоинфекционным синдромом, но с характерными кожными проявлениями, этиологически доказанный и закончившийся выздоровлением.

Ключевые слова: антракс, кожная форма.

Ts.Doychinova<sup>1</sup>, G. Gancheva<sup>1</sup>, D. Shalamanov<sup>1</sup>, R. Nenova<sup>2</sup>,  
S. Ivanova<sup>3</sup>, J. Petkov<sup>3</sup>

## THE CASE OF CUTANEOUS ANTHRAX

<sup>1</sup>Infectious Diseases, Epidemiology, Parasitology and Tropical Medicine Department, Medical University – Pleven

1, Sv. Kliment Ohridski Str. 5800 Pleven Bulgaria

<sup>2</sup>National Reference Laboratory dangerous infections, Sofia

<sup>3</sup>Bulgarian food safety agency - National Diagnostic Research Institute of Veterinary Medicine, «Prof. Dr. G. Pavlov», Sofia

A case of the disease in the skin form of anthrax which was held with discrete toksoinfektsionnym syndrome, but with characteristic skin manifestations, etiology, and ended proven recovery.

Keywords: anthrax, cutaneous form.

Антракс – классический зооноз. Это известная с глубокой древности инфекционная болезнь домашних животных, распространяющаяся на очень большое количество особей, а у человека приводящая к летальному исходу. В Библии описывается как пятая казнь египетская в форме массового вымирания скота. Широко известны эпидемия в Центральной Европе, произошедшая в позднее Средневековье, во время которой умерло 60 000 человек (А. Kircher, 1613-1617), а также распространение антракса в Сибири, которое привело к вымиранию 100 000 лошадей. Тогда это заболевание и получило название „сибирская язва” (С. Андреевский, 1785). Одна из последних эпизоотий большого масштаба зарегистрирована в Зимбабве (1979-1980 гг.) во время гражданской войны на территории в 200 000 кв.км, где было зафиксировано около 10 700 случаев заболевания

(в большей части кожной формой) и 182 летальных исхода, а также бесчисленное количество умерших сельскохозяйственных и диких животных. Эксперты определяют эту ситуацию „коллапсом местной службы ветеринарной медицины”.

Эндемические зоны антракса включают различные старны и природные очаги – на территории Южной Европы, Ближнем и Среднем Востоке, Центральной и Южной Азии, Центральной и Южной Африки, Карибского региона, Южной Америки. Эти регионы характеризуются специфическими почвенно-климатическими, экономическими и географическими условиями, которые включают: климат (от сухого экваториального до умеренно-континентального), пастбища с низкой (преимущественно травянистой) растительностью, разведение крупного и мелкого рогатого скота в промышленных или хозяйственных





целях. В этих регионах в основном регистрируют заболевания в кожной форме, в меньшей степени - легочной и кишечной.

Септическая форма, развивающаяся вторично после какой-нибудь из вышеперечисленных форм, сейчас встречается очень редко благодаря рутинной терапии антибиотиками, которая предотвращает генерализацию процесса.

Эпидемиологический процесс при антраксе протекает преимущественно как спородемия. Заражение обычно является результатом прямого контакта животноводов, ветеринарных врачей и других категорий населения с больными животными или работы в сельскохозяйственных объектах. Эпидемические ситуации ограничиваются невозможностью передачи заболевания от человека к человеку.

Кроме перечисленных способов заражения на производстве, в быту и в результате биотерроризма в последние 10 лет все чаще стала появляться информация о другом, очень специфическом способе заражения – в результате инъекционных процедур, совершаемых наркозависимыми. Зарегистрированные случаи в Западной Европе – следствие введения контаминированного героина. Непосредственное введение антраксной бациллы в кровеносную систему укорачивает инкубационный период и силь-

но усложняет течение заболевания. В таких случаях обычным является летальный исход.

Цель – описание случая заболевания антраксом в кожной форме, проходивший с дискретным токсинфекционным синдромом, но с характерными кожными проявлениями, этиологически доказанный и закончившийся выздоровлением.

Описание случая: больной Г. Б. П. в возрасте 32 лет с ИЗ №30964, лечившийся с 24.09.2012 г. до 04.10.2012 г. в Клинике инфекционных болезней УМБАЛ „Г.Странски” в городе Плевен.

Из анамнеза: Выявлено, что заболевание началось за три дня до госпитализации, когда на правой руке больного появилась папула. После расчесывания, зудящая папула увеличилась в размерах, а вокруг началось покраснение кожи и отек (рис. 1). На следующий день больного начало лихорадить с обильным выделением пота, но температуру он не измерял. Больной почувствовал недомогание и боль в правой руке. Нащупал выпуклость в правой подмышке. После осмотра личного врача начал лечение антибиотиком doxihycline, которое продолжилось только один день – из-за ухудшения общего состояния больной был госпитализирован. Побочные заболевания: не имеются. Профессия – техник.



Рис. 1.

Эпидемиологический анамнез – за неделю до первых симптомов недомогания больной зарезал больную овцу без предохранительных средств (перчаток). Домашняя собака съела внутренности овцы и спустя некоторое время умерла.

Объективное состояние: больной поступил в клинику в удовлетворительном состоянии. Контактный, адек-

ватный, афебрильный. Кожа – бледнорозовая, без сыпи. Лимфатические узлы в правой аксиларной ямке увеличены до размера ореха, слегка болезненны. В ротоглотке гиперемия отсутствует. Язык – влажный, с беловатым налетом. В легких – чистое везикулярное двустороннее дыхание, без хрипов. Сердечная деятельность ритмическая (74 удара в минуту), тоны чистые. Артериальное давление





120/80. Живот – мягкий, безболезненный. Печень и селезенка – неувеличены. В нижней части прямой подмышки наблюдается пустула с центральной маленькой черной зоной, окруженной валиком маленьких пузырьков с прозрачным содержимым, по периферии – гиперемия и отечность кожи диаметром в 5-6 сантиметров. При покалывании иглой в центре пустулы больной не ощущает боль. Регионарного лимфаденита не наблюдается.

Параклиническое исследование. Показатели общего анализа крови: Гемоглобин – 145 г/Л; Эритроциты – 4,7 · 10<sup>12</sup>/Л; гематокрит – 0,38; лейкоциты – 5,8 · 10<sup>9</sup>/Л; ДКК – гранулоциты – 0,70; лимфоциты – 0,23; моноциты – 0,07; Tr – 243 · 10<sup>9</sup>/Л; СУЕ – 12/22 mm; моча – б.о.; фибриноген – 3,4 г/Л; CRP – 72,7 г/Л.

При микроскопическом исследовании бациллы не визуализируются, а биологическое исследование отрицательно. Эскудат из раны отправлен в Национальную референтную лабораторию особо опасных бактериальных инфекций при Национальном центре заразных и паразитных болезней в Софии. Проводилось исследование real-time PCR, которое дало положительный результат: при трех штаммах *B. anthracis* доказан идентичный генотип (лабораторный № 227/05.10.2012г.). Пробы уха и кожи овцы были отправлены в Болгарское агентство безопасности продуктов – Национальный диагностический научно-исследовательский институт ветеринарной медицины „Проф. д-р Г. Павлов” в Софии. Пробы исследованы на выявление бацилл или спор *Bacillus anthracis*, OIE Manual 2008, раздел 2.1.1, т.1а; установление преципитации антраксного антигена, OIE Manual 2008, раздел 2.1.1, т.1b.

Результат: были изолированы бациллы (лабораторный код 2530/1-4) и установлена преципитация антраксного антигена (лабораторный код 2530/1-4). Следовательно, заболевание у человека этиологически подтверждается и эпидемиологическая связь с больным животным доказана.

Терапевтическое лечение проводили: Cefotaxime – 6,0 в сутки в течение 10 дней, инфузии глюкозо-солевых растворов, витамины, симптоматические средства, локальные компрессы риванолом.

Течение заболевания: На фоне проведения лечения общее состояние больного постепенно улучшилось. Кожные изменения претерпели обратное развитие – в центральной зоне пустулы образовался черный струп. За все время пребывания в клинике больной был афебрильный, жизненные показатели были хорошими. Выписался из клиники в улучшенном состоянии. Было назначено амбулаторное лечение Azaitromycin в течение 5 дней. При наблюдении в реконвалесцентном периоде было установлено удовлетворительное общее состояние, отсутствие разбитости и недомогания и полное восстановление кожи на месте Pustulla maligna.

Обсуждение: Инфекции вызванные *B. anthracis* – паритет в развитых странах. При осуществлении строгого контроля со стороны служб ветеринарной медицины они являются казуистикой, но продолжают регистрироваться и составляют мировую эпидемиологическую проблему. За последние 100 лет глазная форма заболевания встречается все реже по сравнению с остальными клиническими формами [1]. *B. anthracis* представляет опасность для человечества, если использовать его как биологическое оружие, но в этом случае преобладающими бы были ингаляторные и гастроинтестинальные формы. Если при кожной форме летальный исход заболевания составляет 1%, при кишечной – от 25 до 60%, то при легочной – около

46%. В последнее время все чаще описывают септическую форму заболевания после внутривенного введения героина с уровнем летальности до 33% [2] и поражением мягких тканей [3].

Описывая этот случай кожной формы антракса, мы хотим обратить внимание на некоторые особенности. Населенное место, выходцем которого является наш пациент, включено в кадастр зоонозов Республики Болгарии как эндемический очаг с 1974 г. [4]. Инкубационный период – 7 дней, что находится в рамках обычного – 1-12 дней [5-9]. По мнению большинства авторов начало заболевания проходит с синдромом инфекционной интоксикации – высокая температура, озноб, адинамия, лимфаденопатия [6,9, 10]. В описанном случае синдром инфекционной интоксикации дискретен. Неспецифические ранние симптомы, затрудняющие диагноз, описывают и другие авторы [2]. Чаще всего в диагнозе кожная форма антракса ошибочно определяется как стафилококковая инфекция. Прямая микроскопия даже при нелеченных формах не всегда выявляет диагноз [2], положительные результаты регистрируют лишь в 10-40% случаев [5]. Предлагаются также серологические и иммуногистохимические методы после пункционной биопсии центрального некроза и кожно-аллергические пробы с антраксином [11]. Самым надежным является молекуло-генетический метод real-time PCR [12, 13, 2], использованный в нашем случае. Учитывая возможное использование антраксных спор в целях биотерроризма, быстрая и специфическая диагностика исключительно важна, а real-time PCR – один из самых быстрых и точных методов.

Существенное значение для диагностики имеет и эпидемиологическая связь с больным животным – овдой, коровой, свиньей, собакой [6, 14, 9]. В нашем случае категорически (по анамнезу и в лаборатории) доказана связь с больной овдой. Все параклинические показатели в описываемом случае не отклоняются от референтных величин. При кожной форме это подтверждается и другими авторами [6]. В наши дни преимущественно при инъекционной форме наблюдается развернутая клиническая (мультиорганный недостаток) и параклиническая (лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, повышенный уровень печеночных энзимов, гипокалиемия) картина септического шока при антраксной инфекции [15].

В лечебной тактике авторы рекомендуют Ciprofloxacin, Klindamycin, Doxycycline [5, 16, 8, 10, 14] и антраксный антидотоксин [3, 1]. Данные литературы по применению препаратов пенициллинового ряда противоречивы. Некоторые авторы [5] считают не целесообразным применять пенициллин в связи с выросшей резистентностью возбудителей к ним, другие [8, 14] – продолжают рекомендовать данные препараты для лечения сибирской язвы. Есть информация о резистентности возбудителей к цефалоспорином II-III генерации [16]. В нашем случае антибиотик III поколения Cefotaxime дал хороший терапевтический эффект и необходимости в назначении противосибирязвенной сыворотки не было.

Хотя было отсутствие специфических ранних симптомов при кожной форме заболевания, но при наличии эпидемиологической связи с больным животным внимание к заболеванию должно быть повышенным, потому что возможно поражение ЦНС с развитием геморрагического менингита и с летальным исходом [17, 14].

По статистическим данным в Болгарии известно о 2-3 случаях кожной формы антракса в год. В недалеком



прошлом в стране возникали эпидемические взрывы кишечной формы, охватывающие 10 человек и больше. По этим показателям Болгарию причисляют к спорадическим мировым зонам. Заболевание среди людей проявляется преимущественно в северо-восточных и центральных северных областях. Это коррелирует с данными национального реестра стационарных антраксных очагов 80-х годов, в котором устанавливается прогрессивное уменьшение мест с доказанными антраксными спорами в Дунайской равнине с востока на запад. Налицо корреляция

между эпидемической и эпизодической ситуациями, что подтверждается на протяжении нескольких десятилетий.

По данным литературы кожная форма антракса составляет 80-95% случаев антраксной инфекции [5, 8]. Однако около 20% случаев заболевания может перейти в генерализованную форму. Следовательно ранний и точный клинический диагноз, подробный эпидемиологический анамнез и правильное лечение являются крайне важными. Адекватный контроль со стороны служб ветеринарной медицины тоже приводит к уменьшению заболеваемости антраксом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Holzmann T, D Frangoulidis, M Simon, P Noll, S Schmoldt, M Hanczaruk, G Grass, M Pregler, A Sing, S Hörmansdorfer, H Bernard, R Grunow, R Zimmermann, W Schneider-Brachert, A Gessner, U Reischl. Fatal anthrax infection in a heroin user from Southern Germany, June 2012 //Eurosurveillance - 28 June 2012. - Volume 17, Issue 26.
- Sweeney DA, Hicks CW, Cui X, Li Y, Eichacker PQ. Anthrax infection //Am J Respir Crit Care Med. - 2011. - 184(12). - 1333-41.
- Hicks CW, Sweeney DA, Cui X, Li Y, Eichacker PQ. An overview of anthrax infection including the recently identified form of disease in injection drug users //Intensive Care Med. - 2012. - 38(7). - 1092-104.
- Кебеджиев Г., Н. Николов. Кадастър на стационарните антраксни огнища в България. - София, 1982
- Лобзин Ю. В., В.М. Волжанин, С.М. Захаренко. Сибирская язва //KMAX - 2002. - том 4, № 2. - С. 104-127
- CDC MMWR Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax and Interim Guidelines for Clinical Evaluation of Persons with Possible Anthrax. - 2001. - 50(43). - P941-8.
- Đurić P, G Ćosić, S Rajčević, V Petrović, M Tomković, Ž Subić, M Dimitrić. Three probable cases of cutaneous anthrax in Autonomous Province of Vojvodina //Serbia, June 2011 Eurosurveillance, Volume 17, Issue 1, 05 January 2012.
- Ertuğrul Güçlü, Nazan Tuna, Oğuz Karabay Cutaneous anthrax on an unexpected area of body //Journal of Microbiology and Infectious Diseases. - 2012. - 2 (4). - 163-164.
- Stefos A, N K Gatselis, A Goudelas, M Mpakarosi, J Papaparaskevas, G N Dalekos, E Petinaki. Cutaneous infection caused by Bacillus anthracis in Larissa, Thessaly //Central Greece, July 2012 Eurosurveillance, Volume 17, Issue 32, 09 August 2012.
- Karpouzis A, Panopoulou M, Bazzano G, Grapsa A, Maltezos E, Ktenidou-Kartali S, Kouskoukis C. Extensive cutaneous anthrax in an immunocompetent patient// Eur J Dermatol. - 2007. - 17(5). - 443-5.
- Shlyakhov E., Rubinstein E. Evaluation of the anthrax skin test for diagnosis of acute and past human anthrax// Eur J Clin Microbiol Infect Dis. - 1996. - 15. - 242-5.
- Antwerpen MH, Zimmermann P, Bewley K, Frangoulidis D, Meyer H. Real-time PCR system targeting a chromosomal marker specific for Bacillus anthracis //Mol Cell Probes. - 2008. - 22(5-6). - 313-5.
- Ellerbrok H, Nattermann H, Ozel M, Beutin L, Appel B, Pauli G. Rapid and sensitive identification of pathogenic and apathogenic Bacillus anthracis by real-time PCR. //FEMS Microbiol Lett, - 2002. - 214(1). - 51-9.
- Popescu R, A Pistol, L Miltaru, D Caplan, R Cucuiu, F Popovici. Two cases of infection with Bacillus anthracis //Romania, October 2011 Eurosurveillance, Volume 16, Issue 45, 10 November 2011.
- Holzmann T, D Frangoulidis, M Simon, P Noll, S Schmoldt, M Hanczaruk, G Grass, M Pregler, A Sing, S Hörmansdorfer, H Bernard, R Grunow, R Zimmermann, W Schneider-Brachert, A Gessner, U Reischl. Fatal anthrax infection in a heroin user from Southern Germany //June 2012 Eurosurveillance, Volume 17, Issue 26, 28 June 2012.
- Clinical Issues in the Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Anthrax editorial //Emerg Infect Dis. - 2002. - 8. - 222-5.
- Abramova F.A., Grinberg L.M., Yampolskaya O.V. et al. Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak in 1979 //Proc Natl Acad Sci USA. - 1993. - 90. - 2291-4.

ПОСТУПИЛА: 13.04.2013

# **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)