

# № 16 (111) 2011 Выпуск 15

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1995 г.

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук**

## Учредитель:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

## Издатель:

НИУ «БелГУ».  
Издательско-полиграфический комплекс НИУ «БелГУ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-21121 от 19 мая 2005 г.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

### Главный редактор

**Л.Я. Дятченко**,  
ректор НИУ «БелГУ», доктор  
социологических наук, профессор

### Зам. главного редактора

**В.В. Соколев**,  
проректор по научной работе  
НИУ «БелГУ»,  
кандидат педагогических наук

### Ответственные секретари:

**В.М. Московкин**,  
доктор географических наук, профессор  
кафедры мировой экономики  
НИУ «БелГУ»

**Е.Н. Кролевецкая**,  
кандидат педагогических наук,  
доцент кафедры педагогики  
НИУ «БелГУ»

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СЕРИИ ЖУРНАЛА

### Главный редактор серии

**О.А. Ефремова**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)

# НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета Медицина Фармация

## Belgorod State University Scientific bulletin Medicine Pharmacy

### СОДЕРЖАНИЕ

#### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Клеточноопосредованные иммунные реакции в механизмах инициации атеросклеротического процесса в коронарных сосудах и его прогрессировании в условиях чрезкожных внутрикоронарных вмешательств. **Т.Н. Малородова, С.Ю. Григорова, Ю.И. Афанасьев 5**  
Хроническая обструктивная болезнь легких и анемический синдром. **В.М. Провоторов, М.И. Ульянова 13**  
Лечение задержки внутриутробного развития плода: традиции и перспективы. **В.Д. Луценко, Ю.И. Набережнев 18**  
Психосоматические соотношения при шизофрении и проблемы организации медицинской помощи. **В.А. Руженков, Н.К. Ржевская, О.А. Ефремова 21**  
Современные представления об этиопатогенезе желчнокаменной болезни. **И.П. Парфенов, М.А. Зорбасов, А.Л. Ярош, А.А. Карпачев, А.В. Солошенко 27**  
К вопросу учения о конституции человека. **Н.Н. Клак, Н.С. Горбунов, П.А. Самотесов, Ю.А. Шеховцова 33**  
Современные представления о роли цитокинов в патогенезе острого панкреатита. **И.П. Парфенов, В.А. Белоусов, А.Л. Ярош, А.А. Карпачев, А.В. Солошенко 40**  
Непсихотические психические расстройства при неосложненной беременности. **В.А. Руженков, Р.Т. Кулиев, Н.И. Жернакова 46**

#### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Факторы агрессии опухолевого роста: HER 2 neu, Ki 67, P 53 при метастазировании рака молочной железы в легкие. **И.И. Андрияшкина 53**  
Мануальная терапия спондилогенных болевых синдромов при грыжах и протрузиях межпозвоночных дисков. Клинико-диагностические сопоставления. **С.В. Новосельцев, Е.Л. Малиновский 58**  
Клинико-лабораторная оценка эффективности гепона в комплексной терапии больных красным плоским лишаем с поражением слизистой оболочки полости рта. **Д.С. Силин, А.И. Коноля, С.М. Яцул, Е.В. Письменная, Д.С. Сумина 65**  
Определение степени выраженности симптомов тревоги у больных различными формами псориаза в стадии обострения патологического процесса. **Р.Г. Шаповалов, Л.В. Силина, И.И. Бобьинцев, С.М. Яцул, Е.В. Письменная, Д.С. Сумина 72**  
Влияние 3-нитрогрозина на формирование субпопуляции Т-регуляторных клеток при воспалении дыхательных путей. **Л.М. Огородова, И.В. Петрова, К.Ю. Рукин 78**  
Динамика иммунологических показателей при использовании в комплексной терапии опоясывающего лишая иммуномакса и ферровира. **Ю.А. Рогова, Л.В. Силина, В.Я. Провоторов 83**  
Мультипараметрическая оценка успешности и эффективности директивной цвето-стимуляции. **Т.И. Якуниченко, Ф.А. Пятакович, К.Ф. Макконен 88**  
Роль системы врожденного иммунитета, генетических факторов и антиоксидантных ферментов в патогенезе послеродового эндометрита. **О.П. Лебедева, Н.И. Самборская, В.Ю. Башмаков, С.П. Пахомов, В.Н. Попов, М.И. Чурнов, П.В. Калужский, О.Н. Ивашова, П.Г. Довгий, П.А. Карпов 95**  
Оценка эффективности применения препарата фосфоглив в комплексной терапии больных розацеа. **О.В. Кобцева, Л.В. Силина, Н.Г. Филиппенко, С.М. Яцул, А.Е. Пуликов, Д.С. Сумина, Е.В. Письменная 100**  
Гиперкинетическое расстройство у детей: современное понимание патогенеза и терапии. **К.Ю. Ретюнский, Т.С. Петренко 105**  
Способ повышения эффективности глоточного шва. **В.Д. Луценко, В.В. Хвостовой, Ю.С. Ворона, В.Е. Романщев, И.С. Ворона 114**  
Астено-вегетативный синдром у больных с хроническим вирусным гепатитом С. **М.С. Митин, О.А. Ефремова, В.А. Руженков, Е.Е. Ярушенко 120**  
Эндотелиопротекторные и гемодинамические эффекты сартанов при сочетании артериальной гипертензии, ИБС и ХОБЛ. **С.А. Прибылов, Е.А. Шабанов, Р.В. Алудлин, Л.В. Самосудова, Н.В. Юдина 125**  
Характеристика некоторых показателей гуморального иммунитета и оксидантного статуса больных с хроническими гнойно-воспалительными инфекциями кожи, проживающих в регионе с аномальным геомагнитным полем. **Е.И. Сироткина, П.В. Калужский 131**

#### ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

Результаты экспертной оценки реализации программы родовых сертификатов в деятельности детских амбулаторно-поликлинических учреждений г. Рязани. **И.В. Успенская, Н.В. Чырева 135**  
Проблема смертности населения Белгородской области от всех причин и от новообразований в 1990-2008 годах. **В.Н. Дмитриев 140**

Заместитель главного редактора  
**А.А. Должиков**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)

Ответственный секретарь  
**О.П. Лебедева**  
кандидат медицинских наук, доцент  
(НИУ «БелГУ»)

Члены редколлегии  
**А.П. Григоренко**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**Н.И. Жернакова**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**Е.Т. Жилыкова**  
доктор фармацевтических наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**В.Ф. Куликовский**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**В.Д. Луценко**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**О.О. Новиков**  
доктор фармацевтических наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**В.С. Орлова**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**Т.В. Павлова**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**И.П. Парфенов**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**С.П. Пахомов**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**К.И. Процаев**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**Ф.А. Пятакович**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**Т.А. Романова**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**И.В. Стичак**  
доктор фармацевтических наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**Б.В. Трифонов**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**Ж.Ю. Чефранова**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**М.И. Чурносов**  
доктор медицинских наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)  
**А.А. Шапошников**  
доктор биологических наук, профессор  
(НИУ «БелГУ»)

Оригинал-макет О.А. Ефремова, Н.А. Гапоненко  
E-mail: efremova.bgu@gmail.com,  
doctor\_ol@bk.ru

Подписано в печать 22.09.2011  
Формат 60×84/8  
Гарнитура Georgia, Impact  
Усл. п. л. 33,48  
Тираж 1000 экз.  
Заказ 252

Подписной индекс в каталоге агентства  
«Роспечать» – 18078

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован  
в Издательско-полиграфическом комплексе  
НИУ «БелГУ»  
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Формирование здоровья детей периода новорожденности в современных условиях.  
**Т.А. Романова, Е.В. Подсвинова 145**  
Регрессивное развитие сельского здравоохранения на примере отдельных центральных районных больниц Курской области. **А.В. Курцев 149**  
Анализ динамики и структуры заболеваемости новорожденных, распространенности врожденных пороков развития в Белгородской области. **И.Н. Верзиллина, М.И. Чурносов, В.И. Евдокимов, Т.А. Романова 153**  
Оценка обеспеченности йодом и новый способ профилактики йододефицита у детей. **О.С. Саблина, Г.М. Филатова, Л.В. Левчук, Н.Е. Санникова, А.С. Гаврилов 159**  
Методический подход к оптимизации лекарственной помощи детям в амбулаторно-поликлинических учреждениях. **И.В. Стичак, О.Г. Панкратова 165**  
Медико-социальные аспекты невынашивания беременности. **С.И. Ведищев, Э.М. Османов, Е.В. Жернаков, А.С. Пышкина, У.В. Жабина 171**  
Социальный статус хронического больного в зависимости от состояния здоровья и характера заболевания. **Д.П. Солодухина, Н.А. Завьялова, А.Ю. Жуков 175**  
Доступность медицинской помощи на этапах её оказания. **М.А. Степчук, Т.М. Пинкус, С.В. Абрамова, Д.П. Боженко 182**  
Экология и здоровье сельского населения в странах Азии. **Байдар Хазим Али, Музахидул Ислам, А.А. Аль Сабунчи 190**

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Экспериментальное обоснование использования миниплазмиды с целью индукции задней отслойки стекловидного тела. **Х.П. Тахчиди, Д.О. Шворченко, И.Х. Шаррафетдинов, С.В. Новиков, А.В. Шацких, К.С. Норман, Р.Ш. Бибилашевили, Н.А. Скрытина, Л.В. Диденко, Н.В. Шевлягина, Е.Н. Крикун 194**  
Реакция пристеночной микрофлоры толстого кишечника и показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов крови мышей при использовании пробиотика «Линекс» для лечения экспериментального лекарственного дисбиоза в условиях воздействия магнитного поля повышенной напряженности. **О.А. Медведева, П.В. Калущкий, А.В. Беседин, Л.В. Жилыева, А.И. Лазарев, А.В. Иванов, Е.В. Остап, С.К. Медведева 199**  
Лечение гнойных ран с применением многокомпонентных мазей на основе энтеросгеля. **А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева, А.В. Иванов, Л.В. Жилыева, Е.В. Кобзарева 205**  
Оценка применения новых ортодонтических микроимплантатов в эксперименте. **Д.Е. Суетенков, Г.С. Терентюк, Г.Н. Маслякова, А.Л. Карагайчев, А.В. Лясникова, О.В. Матвеева 212**

#### ГЕНЕТИКА

Использование фамилий для описания популяционно-генетического «ландшафта» населения. **И.Н. Сорокина, И.С. Полякова, Н.А. Горячинова, И.В. Батлуцкая, В.И. Евдокимов, М.И. Чурносов 218**  
Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков. **И.С. Полякова, М.И. Чурносов, С.П. Пахомов, В.С. Орлова 223**

#### ФАРМАЦИЯ

Фармакогностическое исследование корней шиповника (*Rosa canina* L.) флоры северного Кавказа. **Н.Н. Вдовенко-Мартынова, Н.В. Кобыльченко, Т.И. Блинова 229**  
Количественное определение суммы сесквитерпеновых лактонов в траве полыни однолетней. **Д.Д. Вишников, Д.А. Коновалов 233**  
Анализ взаимодействия энтеросгеля и гелеобразователей в вагинальных гелях методом ик спектроскопии. **Г.В. Аюпова, А.А. Федотова 237**  
Изучение противовоспалительной активности травы пиретрума девичьего. **Д.С. Коновалова, С.А. Кулешова, Д.А. Коновалов 240**  
Изучение фенольных соединений листьев подсолнечника однолетнего методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. **М.Р. Таова, Д.А. Коновалов 244**  
Технологические и биофармацевтические подходы к созданию лекарственной формы азалептина с контролируемым высвобождением. **А.Ю. Петров, Э.Ф. Степанова, А.В. Пантюхин, С.А. Главатских, М.А. Гофенберг 246**  
Маркетинговые исследования рынка лекарственных средств для лечения ювенильного артрита. **И.В. Стичак, Ю.С. Дерезлазова 251**  
Использование теста «растворение» для оценки скорости высвобождения гипоксена из трансдермального пластыря. **С.О. Лосенкова, Э.Ф. Степанова 255**  
Антоцианы плодов некоторых видов рода бузина. **Д.А. Гостищев, В.И. Дейнека, В.Н. Сорокопудов, Л.В. Волощенко, Л.С. Ширинина, С.М. Рыбицкий 260**

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Современные подходы к минимизации эпидемической опасности трансмиссивных природно-очаговых инфекций. **Ю.М. Тохов, И.В. Чумакова, А.Р. Эльканова 266**

#### ГЕРОНТОЛОГИЯ

Способ термической мукоклазии желчного пузыря в лечении холецистостомированных больных пожилого и старческого возраста. **Д.В. Волков, С.Г. Горелик 270**

Сведения об авторах 277

Информация для авторов 283

# № 16(111) 2011 Issue 15

SCIENTIFIC REVIEWING JOURNAL

Founded in 1995

The Journal is included into the list of the leading peer-reviewed journals and publications coming out in the Russian Federation that are recommended for publishing key results of the theses for Doktor and Kandidat degree-seekers

## Founder:

Federal state autonomous educational establishment of higher professional education «Belgorod National Research University»

## Publisher:

Belgorod National Research University, Belgorod National Research University Press

The journal is registered in Federal service of control over law compliance in the sphere of mass media and protection of cultural heritage

Certificate of registration of mass media ПИ № ФС 77-21121 May 19, 2005.

## EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

### Editor-in-chief

#### **L.J. Djatchenko,**

Rector of Belgorod National Research University, doctor of sociological sciences, Professor

### Deputy editor-in-chief

#### **V. V. Sokorev,**

Vice-rector for scientific research of Belgorod National Research University, candidate of pedagogical sciences

### Assistant Editors

#### **V.M. Moskovkin,**

Doctor of geographical sciences, Professor of world economy department Belgorod National Research University

#### **E.N. Krolevetskaya,**

Candidate of pedagogical sciences, associate professor of Pedagogics department of Belgorod National Research University

## EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES

### Editor-in-chief of the series

#### **O.A. Efremova**

Doctor of medicinesciences, Professor (Belgorod National Research University)

### Deputy of chief editor

#### **A.A. Dolzhikov**

Doctor of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)

### Responsible secretary

#### **O.P. Lebedeva**

Candidate of medicine sciences (Belgorod National Research University)

### Members of editorial board

#### **A.P. Grigorenko**

Doctor of of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)

## Belgorod State University Scientific bulletin Medicine Pharmacy

## НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета

## Медицина Фармация

### CONTENTS

#### REVIEWS

Cellular immune response in atherosclerotic process development and percutaneous coronary intervention. **T.N. Malorodova, S.Y. Grigороva, Y.I. Afanasev 5**  
Chronic obstructive pulmonary disease and anemia. **V.M. Provotorov, M.I. Ulyanova 13**

Treatment of fetal growth retardation: traditions and perspectives. **V.D. Luchenco, U.I. Naberegnev 18**

Psychosomatal relationships at schizophrenia and problems of organization of medical care. **V.A. Ruzhenkov, N.K. Rzhetskaya, O.A. Efremova 21**

Modern view on etiopathogenesis of cholelithiasis. **I.P. Parfenov, M.A. Zorbasov, A.L. Yarosh, A.A. Karpachev, A.V. Soloshenko 27**

To the issue of the study of human constitution. **N.N. Klak, N.S. Gorbunov, P.A. Samotesov, Yu.A. Shehovtsova 33**

The contemporary views of a cytokine role in the pathogenesis of acute pancreatitis. **I.P. Parfenov, V.A. Belousov, A.L. Yarosh, A.A. Karpachev, A.V. Soloshenko 40**

Non-psychotic mental disorders by uncomplicated pregnancy. **V.A. Ruzhenkov, R.T. Kuliev, N.I. Zhernakova 46**

#### CLINICAL MEDICINE

Agression factors tumor growth: HER 2 neu, KI 67, P 53 with metastasis of breast cancer in lungs. **I.I. Andreyashkina 53**

Manual therapy of spondylogenic pain syndromes in cases of protrusions and vertebral hernias. Clinical and dyagnostical comparisons. **S.V. Novoseltsev, E.L. Malinovsky 58**

Esimating of clinical and laboratory effectiveness of gepon in a complex therapy of patients with lichen ruber planus involving the oral mucosa. **D.S. Silin, A.I. Conoplya, S.M. Yatsun, E.V. Pismennaya, D.S. Sumina 65**

Revealing a degree of anxiety symptoms in patients with different forms of psoriasis within a stage of exacerbation. **R.G. Shapovalov, L.V. Silina, I.I. Bobincev, S.M. Yatsun, E.V. Pismennaya, D.S. Sumina 72**

Effect of 3- nitrotyrosine on the formation of the subpopulation of T-regulatory cells in airways inflammation. **L.M. Ogorodova, I.V. Petrova, K.Y. Rukiin 78**

The dynamic of immunological indexes in complex therapy of Herpes zoster with immunomax and ferrovir. **Y.A. Rogova, L.V. Silina, V.Y. Provotorov 83**

Multiparametric estimation to success and efficiency of the directive colourstimulation. **T.I. Yakunchenko, F.A. Pyatakovich, K.F. Makkonen 88**

Role of innate immunity system, genetics factors and antioxidant enzymes in pathogenesis of postpartum endometritis. **O.P. Lebedeva, N.I. Samborskaya, V.YU. Bashmakov, S.P. Pachomov, V.N. Popov, M.I. Churnosov, P.V. Kalutsky, O.N. Ivashova, P.G. Dovgiy, P.A. Karpov 95**

Assessment of the clinical efficacy of the administration of fosfogliv in complex therapy of patients with rosacea. **O.V. Kobceva, L.V. Silina, S.M. Yatsun, N.G. Filippenko, A.E. Pulikov, D.S. Sumina, E.V. Pismennaya 100**

Hyperkinetic disorder in children modern conceptions of pathogenesis and treatment. **K.YU. Retyunskiy, T.S. Petrenko 105**

Method of increasing the efficiency of pharyngeal seam. **V.D. Lutsenko, V.V. Chvostovoy, Y.S. Vorona, V.E. Romanishev, I.S. Vorona 114**

Astheno-vegetative syndrome at patients with chronic viral hepatitis C. **M.S. Mitin, O.A. Efremova, V.A. Ruzhenkov, E.E. Yaroshenko 120**

Endothelioprotective and hemodynamic effects of sartans in conjunction with arterial hypertension, coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. **S.A. Pribylov, E.A. Shabanov, R.V. Aliullin, L.V. Samosudova, N.V. Yudina 125**

Characteristic of some parameters of humoral immunity and oxidant status of patients with chronic purulent-inflammatory infections of the skin, living in the region with abnormal geomagnetic fields. **E.I. Sirotkina, P.V. Kalutsky 131**

#### PUBLIC HEALTH ORGANISATION AND HEALTH-PRESERVATION

Results of an expert assessment of realization of the program of certificates of accommodation in the activity of children's out-patient-polyclinic establishments of Ryzan. **I.V. Uspenskaja, N.V. Chvyreva 135**

Population mortality caused by all reasons and neoplasms in the Belgorod region in 1990-2008. **V.N. Dmitriev 140**

Formation of children's health in the neonatal period at present conditions. **T.A. Romanova, E.V. Podsvirova 145**

Regressive development of rural public health care by the example of some central district hospitals of Kursk region. **A.V. Kurtzev 149**

**N.I.Zhernakova**  
 Doctor of medicine sciences, Professor  
 (Belgorod National Research University)

**E.T.Zhilaykova**  
 Doctor of pharmacysciences, Professor  
 (Belgorod National Research University)

**V.F.Kulikovskiy**  
 Doctor of medicine sciences, Professor  
 (Belgorod National Research University)

**V.D.Lutsenko**  
 Doctor of of medicine sciences, Professor  
 (Belgorod National Research University)

**O.O.Novikov**  
 Doctor of pharmacysciences, Professor  
 (Belgorod National Research University)

**V.S.Orlova**  
 Doctor of of medicine sciences, Professor  
 (Belgorod National Research University)

**T.V.Pavlova**  
 Doctor of of medicine sciences, Professor  
 (Belgorod National Research University)

**I.P.Parfenov**  
 Doctor of of medicine sciences, Professor  
 (Belgorod National Research University)

**S.P.Pachomov**  
 Doctor of of medicine sciences, Professor  
 (Belgorod State University)

**K.I.Proshchaev**  
 Doctor of of medicine sciences, Professor  
 (Belgorod National Research University)

**F.A.Pjatakovich**  
 Doctor of of medicine sciences, Professor  
 (Belgorod National Research University)

**T.A.Romanova**  
 Doctor of medicine sciences, Professor  
 (Belgorod National Research University)

**I.V.Spichak**  
 Doctor of pharmacy,  
 Professor (Belgorod National Research  
 University)

**B.V.Triphonov**  
 Doctor of of Medical Science,  
 Professor (Belgorod National Research  
 University)

**Z.Y.Chephranova**  
 Doctor of of Medical Science,  
 Professor (Belgorod National Research  
 University)

**M.I.Churnosov**  
 Doctor of of Medical Science,  
 Professor (Belgorod National Research  
 University)

**A.A.Shaposhnikov**  
 Doctor of of Medical Science,  
 Professor (Belgorod National Research  
 University)

Dummy layout by O.A. Efremova,  
 I.V. Berlina  
 e-mail: efremova.bgu@gmail.com, doctor\_ol@bk.ru

Passed for printing 22.09.2011  
 Format 60x84/8  
 Typeface Georgia, Impact  
 Printer's sheets 33,48  
 Circulation 1000 copies  
 Order 252

Subscription reference  
 in Rospechat' agency catalogue – 18078

Dummy layout is replicated at BNRU Publishing-  
 polygraphic complex  
 Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015

The analysis of dynamics and structure of morbidity of newborns, congenital anomalies of development in the Belgorod region. **I.N. Verzilina, M.I.Churnosov, V.I. Evdokimov, T.A. Romanova 153**

Estimation of iodine provision and new method of children's iodine deficiency prophylaxis. **O.S. Sablina, G.M. Filatova, L.V. Levchuk, N.E. Sannikova, A.S. Gavrilov 159**

The methodological approach of pharmaceutical help optimization in children out-patient clinics. **I.V. Spichak, O.G. Pankratova 165**

Medical and social aspects of premature delivery. **S.I. Vedischev, A.M. Osmanov, E.V. Zhernakov A.S. Pyshki, U.V. Zhabina 171**

Social status of chronic patients in relation with health status and type of pathology. **D.P. Solodukhina, N.A. Zavjalova, A. Yu. Jukov 175**

Availability of medical assistance during her punishment. **M.A. Stepchuk, T.M. Pinkus, S.V. Abramova, D.P. Bozhenko 182**

Ecology and health of population in Asia. **Baidar Hzim Ali, Muchahidu Islam, A.A. Alsabunchi 190**

#### EXPERIMENTAL MEDICINE

Experimental validation of miniplazmin using for posterior vitreous detachment.

**Kh.P. Takhchidi, D.O. Shkvorchenko, I.H. Sharafetdinov, S.V. Novikov, A.V. Shatskih, K.S. Norman, R. Sh. Beabealashvili, N.A. Skrypina, L.V. Didenko, N.V. Shevlyagina, E.N. Krikun 194**

The reaction of mucinlarge intestine microflora and blood neutrophils functional-metabolic activity indicators of mice under the usage of probiotic "Linex" for the treatment of experimental medicine induced dysbiosis in the conditions of high tension magnetic field influence. **O.A. Medvedeva, P.V. Kalutsky, A.V. Besedin, L.V. Zhilyaeva, A.V. Ivanov, E.V. Ostap, S.K. Medvedeva 199**

Treatment of purulent wounds by using multicomponental ointments based enterosgel. **A.Y. Grigoryan, A.I. Bezhin, T.A. Pankrusheva, A.V. Ivanov, L.V. Zhilyaeva, E.V. Kobzareva 205**

Effects of new orthodontic microimplants usage: an animal study. **D.Ye. Suetenkov, G.S. Terentyuk, G.N. Maslyakova, A.L. Karagaychev, A.V. Lyasnikova, O.V. Matveeva 212**

#### GENETICS

Usage of family names for decription of population "Landscape". **I.N. Sorokina, I.S. Poljakova, N.A. Gorjainova, M.I. Churnosov 218**

Molecular and genetic mechanisms of xenobiotic biotransformation. **I.S. Poljakova, M.I. Churnosov, S.P. Pachomov, V.S. Orlova 223**

#### PHARMACY

Farmakognostic research of the dogrose (Roza Canina L.) roots of the north Caucasus flora. **N.N. Vdovenko-Martynova, N.V. Kobylchenko, T.I. Blinova 229**

Quantitative definition of the sum of sesquiterpene lactones in a grass of a wormwood annual. **D.D. Vinjukov, D.A. Konovalov 233**

Analysis of interaction of enterosgel and gel-forming substances in vaginal gels by its spectroscopy. **G.V. Ayupova, A.A. Fedotova 237**

The studying of anti-inflammatory activity of pyrethrum parthenium herb.

**D.S. Konovalova, S.A. Kuleshova, D.A. Konovalov 240**

Studying of phenolic compounds of leaves of sunflower annual the method high-performance liquid chromatography. **M.P. Taova, D.A. Konovalov 244**

Technological and biopharmaceutical approaches to creation of medicinal form of clozapine with controlled release. **A. Yu. Petrov, E.F. Stepanova, A.V. Pantjuhina, S.A. Glavatskih, A. Hoffenberg 246**

Marketing research of medicines for the treatment of juvenile arthritis. **I.V. Spichak, Y.S. Dereglazova 251**

Use of the test "dissolution" for the estimation of speed of liberation hypoxen from transdermal the plaster. **S.O. Losenkova, E.F. Stepanova 255**

Fruit anthocyanins of some sambucus genus varieties. **D.A. Gostyshchev, V.I. Deineka, V.N. Sorokopudov, L.V. Voloshchenko, L.S. Shirina, S.M. Rybitsky 260**

#### EPIDEMIOLOGY

Modern trends to minimization of epidemic danger of transmittive nature focal infections. **Yu. M. Tokhov, I.V. Chumakova, A.R. Elcanova 266**

#### GERONTOLOGY

Method of gallbladder thermal mucoclasia in treatment of elderly and senile age patients after cholecystostomy. **D.V. Volkov, S.G. Gorelik 270**

Information about Authors 277

Information for Authors 283

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.13-004.6:617-089

### КЛЕТОЧНОПОСРЕДОВАННЫЕ ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ В МЕХАНИЗМАХ ИНИЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В КОРОНАРНЫХ СОСУДАХ И ЕГО ПРОГРЕССИРОВАНИИ В УСЛОВИЯХ ЧРЕЗКОЖНЫХ ВНУТРИКОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

**Т.Н. МАЛОРОДОВА**  
**С.Ю. ГРИГОРОВА**  
**Ю.И. АФАНАСЬЕВ**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: malorodova@bsu.edu.ru*

Обзор посвящен новым данным литературы, касающимся участия клеточного звена иммунитета, системы цитокинов в развитии атеросклеротического процесса и при проведении коронарной ангиопластики.

Ключевые слова: атеросклероз, рестеноз, Т-лимфоциты, НК-клетки, интерлейкин  $\beta$ , интерлейкин 6, интерлейкин 10, интерлейкин 18, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения большинства развитых стран, составляя до 40% всех случаев смерти. В 2007 году смертность от болезней системы кровообращения достигла 811 человек на 100 тыс. населения, при этом смертность от ишемической болезни сердца составила 607 тысяч человек [1].

Основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз. В настоящее время доминируют две теории развития атеросклероза: гипотеза «ответ на повреждение» и «липидно-инфильтрационная» теория. Многие крупные кооперативные исследования показали, что повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности является важным фактором риска, снижение которого ведет к замедлению прогрессирования, а в ряде случаев и к регрессу коронарного атеросклероза. Это было показано при проведении ангиографических исследований, что подтверждает липидно-инфильтрационную теорию [2].

В основе теории атерогенеза Рассела Росса «ответ на повреждение» представлено развитие атеросклеротической бляшки в результате повреждения эндотелия различными факторами. Такими факторами являются окись углерода, повышение артериального давления, эмоциональное или физическое перенапряжение и дислипидемия [3].

В целом, в многочисленных исследованиях продемонстрировано, что обе гипотезы не противоречат друг другу и во многом дополняют одна другую [4]. Однако, роль иммунно-воспалительного компонента в патогенезе атеросклероза остается не полностью изученной.

Показано, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛНП) активируют макрофаги и Т-клетки [5]. При увеличении концентрации окисленных ЛНП увеличивается выработка антител [6]. Кроме того, антигенами при развитии атеросклеротической бляшки могут служить белки теплового шока 60 [7].

Выявлено, что окисленные ЛНП экспрессируют на макрофагах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках (ГМК), находящихся в бляшке, молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса [8].



Экспрессия МНС II класса на эндотелиальных и ГМК обусловлена также действием интерферона  $\gamma$  (ИНФ $\gamma$ ), вырабатываемого активированными Т-лимфоцитами [8]. При этом в культуре клеток ИНФ $\gamma$  ингибирует у крыс пролиферацию ГМК и их сократительных волокон [9].

Th1 клетки характеризуются выработкой фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), ИНФ $\gamma$  и активацией макрофагов [10]. Основными функциями ИНФ $\gamma$  являются: прямая антивирусная активность, активация макрофагов, стимуляция МНС II класса, регуляция синтеза изотипов иммуноглобулинов В-лимфоцитов, активация естественных киллеров (НК-клеток) [11]. Установлено, что Т-клетки бляшки продуцируют ИНФ $\gamma$ , что свидетельствует о преобладании Th1-клеточного ответа при атеросклерозе [6]. ИНФ $\gamma$  продуцируется и НК-клетками. Выявлено, что НК-клетки также вырабатывают TRAIL (TNF related apoptosis induced ligand), относящиеся к семейству фактора некроза опухоли [11]. Однако, к настоящему времени в полной мере, роль НК-клеток в развитии атеросклероза изучена недостаточно.

При исследовании субпопуляции CD4+CD25+ клеток, выявлено, что их количество у ApoE-KO мышей достоверно снижено ( $7,2 \pm 0,13\%$ ) по сравнению с мышами без атеросклеротического поражения ( $9,4 \pm 0,2\%$ ). При переносе CD4+CD25+ ApoE-KO мышам прогрессирование атеросклероза замедляется при сравнении с применением CD4+CD25- или раствора PBS. Однако, необходимо учитывать, что количество вводимых CD4+CD25+ клеток в приведенном эксперименте значительно больше их количества в периферической крови, что составляет от 2 до 5% от всех лимфоцитов [12]. Эти данные согласуются с результатами клинических исследований. Так, показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом количество CD4+CD25+ клеток снижено [13].

При атеросклерозе установлена связь Th3 ответа с увеличенным в крови уровнем холестерина и триглицеридов у ApoE-KO мышей, находящихся на холестериновой диете, и C57BL/6J мышей, получающих полноксимер Р-407, с повышенным содержанием трансформирующего ростового фактора  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) и количеством TGF- $\beta 1$ +CD4+Th3 клеток в бляшках и печени в сочетании с возрастанием Th3-зависимых IgG2b к oxLDL [14].

Роль CD8 клеток при атеросклеротическом процессе изучена меньше. CD8 лимфоциты обнаружены в периферических отделах липидных полосок. При исследовании ФНО-подобных молекул CD137, вырабатываемых CD8-клетками и являющихся костимуляторами взаимодействия Т-клеток, показано, что они связываются с CD137L молекулами макрофагов [15]. Взаимодействие CD137L с эндотелиальными клетками предопределяет активацию последних с экспрессией CD137. При этом индуцируется ослабление пролиферации гладко-мышечных клеток. Агонист CD137 у ApoE-дефицитных мышей вызывает усиление воспаления. Вакцинация мышей с дефектом рецептора к ЛНП анти-CD99-апоптической вакциной приводит к 30%-ному увеличению CD8+CD69+ клеток (CD69 – гликопротеин, участвующий в ранней активации Т- и НК-клеток) и снижению прогрессирования атеросклеротического процесса [16].

НКТ-клетки участвуют в распознавании липидов и образовании атеросклеротической бляшки в контенте с МНС-подобным поверхностным белком CD1d [17]. При этом установлена роль ApoE и ЛНП в представлении антигенов НКТ-клеткам [18].

Из цитокинов наибольшее значение при атеросклерозе придается интерлейкину 1 (ИЛ-1), интерлейкину 6 (ИЛ-6), интерлейкину 10 (ИЛ-10), интерлейкину 18 (ИЛ-18). ИЛ-1 может индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции, усиливая продукцию других цитокинов, простагландинов, а также синтез коллагена и фибронектина, стимулируя фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывая дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует экссудативной и пролиферативной составляющей воспалительной реакции [19, 20].

Основными клетками синтезирующими ИЛ-1 $\beta$  являются моноциты, макрофаги, фибробласты, Т-, В-лимфоциты, НК- и эндотелиальные клетки [19]. Регуляция уровня ИЛ-1 может осуществляться ФНО, вырабатываемого эндотелиальными и ГМК [21, 22].

ИЛ-6 имеет значение в развитии атеросклеротического процесса как провоспалительный, гепатоцитоактивирующий фактор, продуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия. Биологические эффекты

ИЛ-6 сходны с таковыми ИЛ-1, ФНО $\alpha$ . Прежде всего, это участие в реализации иммунной воспалительной реакции. По-видимому, ИЛ-6 более чем два других флоготических цитокина влияет на синтез гепатоцитами белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, гаптоглобина, ингибитора протеиназы, фибриногена, липопротеина-а). Его действие на местные проявления воспаления аналогично действию ИЛ-1. Известно, что ИЛ-6 способствует как обострению хронических, так и переходу острых воспалительных процессов в хронические. Выделяясь несколько позже, чем ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 является цитокином завершающим развитие воспалительной реакции [19, 23, 24].

ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин, выполняющий роль деактиватора циркулирующих моноцитов, являясь продуцентом активированных лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток, ИЛ-10 относится к одному из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов и активации макрофагов. Он угнетает стимуляцию эндотелия модифицированными (окисленными) липопротеинами и высвобождение металлопротеиназы из макрофагов, а также активирует синтез тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 моноцитами. Обнаружена обратная зависимость между уровнем ИЛ-10 и тяжестью стенокардии напряжения [25].

Как показали исследования, ИЛ-18 у людей и модельных животных играет неблагоприятную роль, являясь предиктором сердечно-сосудистой смерти у больных стенокардией. Он способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки. В эксперименте на крысах установлено, что ИЛ-18 значительно увеличивает иммунореактивность, повышает пролиферативные процессы в сосудистой стенке. Ингибирование ИЛ-18 с помощью крысиного анти-ИЛ-18-IgG снижало формирование неинтимы на 27% ( $p < 0,01$ ), число пролиферирующих клеток, экспрессию мРНК, ИНФ $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-8, а также вызывало деактивацию ядерного фактора карра В в поврежденных артериях [26].

ФНО $\alpha$  принадлежит к весьма заметным факторам в процессе воспаления. Он продуцируется преимущественно моноцитами/макрофагами, клетками эндотелия и тучными клетками. По спектру клеток мишеней и биологических эффектов ФНО $\alpha$  напоминает ИЛ-1 и ИЛ-6. Эффекты этого цитокина весьма разнонаправлены и могут различаться при разных концентрациях, хотя, в целом, его следует отнести к провоспалительной группе. Цитотоксическое действие ФНО $\alpha$  имеет комплексную природу. Обладая способностью индуцировать апоптоз, ФНО $\alpha$  вызывает генерализацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота. ФНО $\alpha$  влияет на эндотелий, усиливая экспрессию на нем молекул адгезии, активируя макрофаги, нейтрофилы, увеличивая секрецию простагландинов, оказывая хемотаксическое действие на различные клетки и обуславливая синтез белков острой фазы воспаления [27, 28].

CD40L относится к семейству ФНО. CD40 экспрессируется эндотелиальными клетками в ответ на взаимодействие с ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИНФ $\gamma$ . При взаимодействии CD40 с CD40L, вырабатываемого CD4-клетками, а так же некоторыми CD8+ клетками, происходит активация эндотелия. В процесс также вовлекаются макрофаги во взаимодействии с CD40 эндотелиальных клеток [11, 29]. CD40L, локализованный в атеросклеротической бляшке, увеличивает продукцию ИЛ-1. Экспрессия CD40L Т-клетками может вызывать экспрессию Р-селектина и высвобождение хемокина RANTES, который в свою очередь может увеличивать адгезию Т-клеток на эндотелии [30]. CD40L высвобождается также активированными тромбоцитами, локализованными в атеросклеротической бляшке [31, 32]. Они выявляются как изолированно, так и в пенистых клетках [33], в интиме или в местах эрозий или повреждений бляшки [32].

Тромбоциты являются участниками, как тромбообразования так и атерогенеза [34]. Они содержат хемокины CCL5 (RANTES), тромбоцитарный фактор 4, которые доставляются эндотелию и лейкоцитам, участвуя в атерогенезе [35]. Активированные тромбоциты высвобождают также цитокины (ИЛ-1 $\beta$  и sCD40L), оказывающие различное действие на атеросклеротическую бляшку [36]. Например, RANTES увеличивают содержание Т-клеток в бляшке и обладают проатеросклеротическим действием [31]. Тромбоцитарный фактор 4 ингибирует пролиферацию Т-клеток и высвобождение цитокинов, оказывая антиатеросклеротическое действие [37].



Клинически увеличение высвобождения CD40L или его экспрессия на поверхности тромбоцитов и Т-клеток ассоциируется с острым коронарным синдромом, в частности, с нестабильной стенокардией [38].

При нестабильной стенокардии выявляется повышение концентрации хемокинов: RANTES, CCL18, вырабатываемых дендритными клетками [39].

Последовательность событий при развитии атеросклеротической бляшки представляется следующим образом: CD4+ Т-клетки распознают антигены в составе МНС II класса макрофагов и дендритных клеток. При участии ИЛ-12, вырабатываемого дендритными клетками и макрофагами, происходит последующая их дифференцировка в хелперы Th1-типа, синтезирующие ИНФ $\gamma$ , ФНО $\alpha$  и другие провоспалительные цитокины. Под действием ИНФ $\gamma$  МНС II класса экспрессируются не только макрофагами, но и эндотелиальными и ГМК. В этих условиях, возможно, возникает избыточный ответ Th1-типа, который может недостаточно контролироваться Т регуляторными лимфоцитами (CD4+ CD25+), что проявляется избыточной продукцией цитокинов (ИЛ-1, ФНО $\alpha$ ). В результате этого происходит, вероятно, гиперплазия одних клеток и апоптоз других. Не исключено возможное повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов либо НК-клеток в отношении эндотелиальных и пенистых клеток.

В настоящее время для лечения больных ИБС широко используют коронарную ангиопластику. Одной из основных проблем этого вида лечения является развитие рестеноза.

При изучении морфологических изменений при развитии рестеноза в исследовании Andrew Farb, et al. (1999) выявлены признаки образования тромбов, инициация воспалительного ответа и формирования неоинтимы. Тромбоцитарные тромбы зарегистрированы в 72-80% в первые 10 суток после стентирования, в период до 30 суток их частота составляет 24%, не обнаружены тромбоцитарные тромбы через 30 суток после стентирования. Фибриновые тромбы регистрируются в первые 11 суток, начиная с 12 суток частота выявления фибриновых тромбов уменьшается. Неоинтима, представленная ГМК и богатого протеогликанами межклеточным матриксом, обнаруживается с 11 дня после ангиопластической реваскуляризации. Развитие неоинтимы более выражено при стентировании в условиях повреждения меди или бляшки [40].

Frid MG et al. (1997) выявили 4 фенотипических варианта клеток меди артерии, которые различались по продукции специфических белков, и по способности к росту. Малая концентрация миозина и высокий уровень а-актина в клетках ассоциируют с замедлением роста ГМК [41].

Развитие острого воспаления выявляется в 79% случаев в первые 30 дней после стентирования. Воспалительные клетки преимущественно располагаются в липидном ядре и поврежденной меди. Хроническое воспаление, морфологическим субстратом которого являются макрофаги и лимфоциты, обнаруживается в любые сроки после стентирования, чаще позднее 12 дней после вмешательства [40]. Однако, роль различных субпопуляций лимфоцитов при возникновении рестеноза не нашла отражения в литературных источниках.

Известно, что на частоту развития рестеноза влияют морфологические особенности стеноза и строения сосуда. Выделяют 4 типа стеноза сосудов [42]. Чаще возникает рестеноз в сосудах типа С, которые характеризуются длиной более 2 см, чрезвычайно изогнутым проксимальным концом, чрезвычайно ангулированным (более 90 град.), вовлечением крупной боковой ветви, выраженной извитостью проксимального отдела до стеноза. Также частота рестеноза резко увеличивается у больных сахарным диабетом [43].

Возможной моделью развития атеросклероза и рестеноза может быть 3D in-vitro модель коронарных сосудов человека, которая представляет поликарбонатную мембрану, представленную с одной стороны культивированными человеческими эндотелиальными клетками коронарных сосудов, с другой – ГМК. Их взаимодействие с моноцитами и лимфоцитами индуцируется одновременной активацией ФНО $\alpha$ . Результат проведенных исследований показывают, что моноциты взаимодействуют с эндотелиальными клетками и пенетрируют через мембрану на сторону ГМК. После взаимодействия с моноцитами регистрируется пролиферация ГМК, причем более выраженная при одновременной стимуляции ФНО $\alpha$ , а также при взаимодействии CD4+ клеток и ФНО $\alpha$  [44].



Установлено, что после проведенного стентирования увеличивается уровень ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  [45]. Концентрация СРБ, ИЛ -6, ФНО $\alpha$  не в полной мере отражает распространенность атеросклеротического поражения. У лиц с однососудистым поражением концентрация СРБ составила 5 мг/л, двухсосудистым – 12,9 мг/л, трехсосудистым – 10,5 мг/л. У пациентов с рестенозом концентрация СРБ достоверно увеличивалась через 7-10 дней после стентирования с 5 мг/л до 15,1 мг/л. ИЛ-6 также увеличивался после ЧКВ у пациентов с двух- и многососудистым поражением и через 7-10 дней. Кроме того, уровень СРБ более 9 мг/л был значимым предиктором возвратной стенокардии [46].

По-видимому, повышенная концентрация ИЛ-1 $\beta$  при стабильной ИБС и инфаркте миокарда играет определенную роль в образовании неоинтимы после проведения стентирования, поскольку в эксперименте обнаружена протекторная значимость рецепторного антагониста данного цитокина при возникновении рестенозов у мышей [47].

НК-клетки, вырабатывающие TRAIL, могут выступать в качестве защитного фактора при рестенозе [48]. Однако, в настоящее время роль НК-клеток в развитии атеросклероза и рестеноза изучена недостаточно.

В целях профилактики развития рестеноза применяются стенты, элюирующие паклитаксел, сиролимус, зотаролимус, эверолимус [49].

Механизм действия паклитаксела заключается в ингибировании клеток в фазе G2 и M-фазе клеточного цикла путем влияния на микротрубочки, которые становятся неспособными к деполимеризации, что приводит к ингибированию репликации клеток [50]. Паклитаксел усиливает синтез фактора некроза опухоли, что приводит к апоптозу клетки [51].

В исследовании TAXUS-I показано, что частота рестенозов через 6 месяцев при применении паклитаксел-элюирующих стентов по сравнению с металлическими стентами составила от 0 до 10% [52]. В TAXUS-IV через 6 месяцев после вмешательства частота рестеноза при применении стентов с паклитакселом обнаружена в 7,9%, а при применении металлических стентов – в 26,6% [53].

В отличие от циклоспорина и такролимуса сиролимус слабо влияет на продукцию цитокинов. Сиролимус не влияет на фосфатазу кальциневрина, но ингибирует RAFT1/FRAP, ассоциирующий с прогрессией G1 клеточного цикла клеток молочной железы. Потенциальным иммуносупрессивным эффектом сиролимуса является прямое ингибирование T-клеток путем блокирования активации p70 s6 киназы, необходимой для индукции mPDK для образования белков рибосомой. При использовании сиролимуса показана возможность повреждения эндотелиальных клеток [54].

Применение стентов, высвобождающих сиролимус, дексаметазон или их комбинации, по сравнению с металлическими стентами сопровождалось уменьшением через 7 дней пролиферации неоинтимы на 60% и 50%, соответственно. Через 28 дней средняя площадь неоинтимы составила 2,47 $\pm$ 1,04 мм<sup>2</sup> при применении сиролимус-элюирующих стентов, при комбинации сиролимуса и дексаметазона – 2,42 $\pm$ 1,04 мм<sup>2</sup>, при использовании металлических стентов – 5,06 $\pm$ 1,88 мм<sup>2</sup>, дексаметазон элюирующих стентов – 4,31 $\pm$ 3,21 мм<sup>2</sup> (p<0,001) [55].

В исследовании SIRIUS продемонстрирована низкая частота развития рестенозов при применении сиролимус-элюирующих стентов по сравнению с металлическими стентами (соответственно 3,2% и 35,4%, p<0,001) [56], а частота повторных вмешательств вследствие развившегося рестеноза по данным проекта ARTS II составила 8,5% в год [57].

Механизм действия зотаролимуса аналогичен сиролимусу. Отличием является его большая липофильность, с чем связаны фармакокинетические отличия. Он быстро связывается с тканями, его системный эффект незначительный [58].

В исследовании ENDEAVOR II частота развития рестеноза при применении зотаролимус-элюирующих стентов Endeavor через 8 месяцев составила 9,4%, при применении металлических стентов – 33,5%. Обращает на себя внимание снижение эффективности стентов Endeavor при установке их в сосуды диаметром менее 2,5 мм. Частота рестеноза в этом случае составила 18,2% при диаметре 2,5 мм, 4,6% - при диаметре 2,5-3,0, 6,0% - при диаметре более 3 мм. При использовании металлических стентов в по-



добной ситуации частота рестеноза была значительно выше – 38,6% ( $p=0,0037$ ), 35,1% ( $p<0,0001$ ) и 27,1% ( $p=0,0006$ ) соответственно [59].

После стентирования, вероятно, происходит активация Т-клеток, их дифференцировка в Th1-клетки, выброс провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО), которые индуцируют рост ГМК на фоне сниженной функции Т регуляторов (CD4+CD25+). В результате наблюдается развитие неоинтимы. В этом процессе, возможно, принимают участие CD8- и NK-клетки.

Таким образом, не вызывает сомнения участие лимфоцитов в развитии рестеноза. Однако, на сегодняшний день недостаточно изучена роль CD4+, CD8+, NK- клеток как в развитии атеросклероза, так и в возникновении рестеноза после проведенного стентирования, что может быть предметом дальнейших исследований.

### Список литературы

1. Чазов, Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Чазов // Терапевтический архив. - 2008. - № 8. - С.11-15.
2. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi, et al. // JAMA. – 2006. - 295. - p. 1556-1565.
3. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis / R. Ross, J.A. Glomset. // N Engl J Med. – 1976. - 295. - p. 369-377.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр) [Электронный ресурс] / Разработан Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) <http://www.cardiosite.ru/articles/Article.aspx?articleid=10046&rubricid=13> (26.05.2011).
5. Frostegard, J. Induction of T-cell activation by oxidized low density lipoprotein / J. Frostegard, R. Wu, R. Giscombe, et al // Arterioscler Thromb. - 1992. - 12. - p. 461–467.
6. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein / S. Stemme, B. Faber, J. Holm, et al. // Proc Natl Acad Sci USA. - 1995. - 92. - p. 3893–3897.
7. Increased expression of heart shock protein 65 coincides with a population of infiltrating T lymphocytes in atherosclerotic lesions of rabbits specially responding to heart shock protein / Q. Xu, R. Kleindienst, W. Waitz, et al. // j Clin Invest. - 1993. - p. 92. - 3893-3897.
8. Expression of class II transplantation antigen on vascular smooth cells in human atherosclerosis / L. Jonasson, J. Holm, O. Skalli, et al. // J Clin Invest 1985. - 76. - p. 125-131.
9. Gamma interferon regulates vascular smooth muscle proliferation and Ia expression in vivo and in vitro / G.K. Hanson, L. Jonasson, J. Holm, et al. // Circulation 1988. - 63. - p. 712-719.
10. Hansson, G. K. Atherosclerosis—An immune disease: The Anitschkov Lecture 2007 / G. K. Hansson // Atherosclerosis. – 2009. - p. 202-210.
11. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // СПб.: Фолиант, 2008 г. – 552 с.
12. Role of Naturally Occurring CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Experimental Atherosclerosis / A. Mor, D. Planer, G. Luboshits, et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2007. - 27. - p. 893.
13. Altered status of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes / A. Mor, G. Luboshits, D. Planer, et al. // Eur Heart J. - 2006. - 27. - p. 2530–2537.
14. Zhou, X. Hypercholesterolemia leads to elevated TGF-beta1 activity and T helper 3-dependent autoimmune responses in atherosclerotic mice / X. Zhou, T.P. Johnston, D. Johansson // Atherosclerosis. - 2009. - 204. - p. 381-387.
15. Watts, T.H. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses / T.H. Watts // Annu Rev Immunol. - 2005. - 23. - p. 23–68.
16. Wanrooij, E. J. Vaccination against CD99 inhibits atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice / E. J.van Wanrooij, P. deVos, M.G. Bixel // CardiovascRes. - 2008. - 78. - p. 590-596.
17. CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis / E. Tupin, A. Nicoletti, R. Elhage, et al. // J Exp Med. - 2004. - 199. - p. 417–422.
18. Apoptin-mediated pathway of lipid antigen presentation / P. vanderElzen, S. Garg, L. Leon, et al. // Nature. - 2005. - 437. - p. 906-910.
19. Ярилин, А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин // М.: Медицина, 1999. – 608 с.



20. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis / C.F. Moyer, D. Sajuhi, D. Tulli, S.K., et al. // *Amer. J. pathology.* – 1991. – vol.138 – p951-996.
21. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque / P. Libby, G. Sukhova, R.T. Lee, et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1995. - 2 Suppl. - p. S9–S12.
22. Schonbeck, U. Ligation of CD40 activates interleukin 1 $\beta$ -converting enzyme (caspase-1) activity in vascular smooth muscle and endothelial cells and promotes elaboration of active interleukin 1 $\beta$  / U. Schonbeck, F. Mach, J.Y. Bonnefoy // *J Biol Chem.* – 1997. - 272. - p. 19569–19574.
23. IL-6 family of cytokines and and gp130 / T. Kishimoto, S. Akira, M. Narazaki et al. // *Blood.* – 1995. - Vol. 86. - p 1243–1254.
24. Genetics of inflammation and risk coronary artery disease: the central role of interleukin-6 / A. Woods, D.J. Brull, S.E. Humphries, et al. // *Eur Heart J.* - 2000. - 21. - p. 1574-1583.
25. Catalytic oligodeoxynucleotides define a key regulatory role for early growth response factor-1 in the porcine model of coronary in-stent restenosis / H.C. Lowe, R.G. Fahmy, M.M. Kavurma, et al. // *Circ Res.* – 2001. - 89. - p. 670-677.
26. Neutralization of interleukin-18 inhibits neointimal formation in a rat model of vascular injury / P. Maffia, G. Grassia, P. Meglio, et al. // *Circulation.* – 2006. - 114. - p. 430-437.
27. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life / M. Yoshizumi, M.A. Perrella, J.C. Burnett, et al. // *Circ Res.* – 1993. – 73. - p. 205-209.
28. Генетические факторы в формировании механизмов эффективного функционирования пораженных атеросклерозом коронарных сосудов после успешно проведенной эндоваскулярной интервенции. Отчет проекта РНП 2.1.1. 2342 № гос. Регистрации 01.2.006. 12185, 2007, С. 37-42.
29. Translational Mini-Review Series on Immunology of Vascular Disease: Inflammation, infections and Toll-like receptors in cardiovascular disease / J.R. Ward, H.L. Wilson, S.E. Francis, et al. // *Clin Exp Immunol.* - 2009. - 156. - p. 386-394.
30. Cutting edge: T cell trigger CD40-dependent platelet activation and granular RANTES release: a novel pathway for immune response amplification / S. Danese, C. de la Motte, C. Reyes, et al. // *J. Immunol.* - 2004. - 172. – p. 2011-2015.
31. Internalization of CD40 regulates its signal transduction in vascular endothelial cells. / Y. Chen, J. Chen, Y. Xiong, et al. // *Res Commun.* – 2006. - 345. - p. 106-117.
32. CD40 ligand is selectively expressed on CD4<sup>+</sup> T cells and platelets: implications for CD40–CD40L signaling in atherosclerosis / K. Büchner, V. Henn, M. Grafe, et al. // *J. Pathol.* – 2003. – 201. – p. 288-295.
33. Sevitt, S. Platelets and foam cells in the evolution of atherosclerosis. Histological and immunohistological studies of human lesions / S. Sevitt // *Atherosclerosis.* – 1986. – 61. – p. 107-115.
34. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – 340. - p. 115-126.
35. Von Hundelshausen, P. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease / P. Von Hundelshausen, C. Weber // *Circ. Res.* – 2007. - 100. - p. 27-40.
36. Gawaz, M. Platelets in inflammation and atherogenesis / M. Gawaz, H. Langer, A. E. May // *J. Clin. Invest.* – 2005. - 115. - p. 3378-3384.
37. Platelet factor 4 inhibits proliferation and cytokine release of activated human T cells / J. Fleischer, E. Grage-Griebenow, B. Kasper, et al. // *J. Immunol.* – 2002. - 169. - p. 770-777.
38. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes / P. Aukrust, F. Müller, T. Ueland, et al. // *Circulation.* – 1999. - 100. – p. 614-620.
39. CC chemokine ligand-5 (CCL5/RANTES) and CC chemokine ligand-18 (CCL18/PARC) are specific markers of refractory unstable angina pectoris and are transiently raised during severe ischemic symptoms / A.O. Kraaijeveld, S.C. de Jager, W.J. de Jager, et al. // *Circulation.* - 2007. – 116. – p. 1931–1941.
40. Farb, A. Pathology of Acute and Chronic Coronary Stenting in Humans / A. Farb, G. Sangiorgi, A.J. Carter // *Circulation.* - 1999. - 99. - p. 44-52.
41. Smooth muscle cells isolated from discrete compartments of the mature vascular media exhibit unique phenotypes and distinct growth capabilities / M.G. Frid, A.A. Aldashev, E.C. Dempsey, et al. // *Circ Res.* – 1997. - 81. - p. 940–952.
42. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) / S.C. Smith, T.E. Feldman, J.W. Hirshfeld, et al. // *Circulation.* - 113. - p. e166-286.
43. Коробов, В.В. Сравнительные результаты коронарного стентирования и баллонной ангиопластики в зависимости от типа стенозов коронарных артерий / В.В. Коробов, Р.Ф. Акберов, А.З. Шарафеев // *Альтернативная медицина.* - 2006. - №3. - С.17-19.
44. Leukocyte attack in a 3D human coronary in-vitro model / R. Voisard, S. Voglic, R. Baur, et al. // *Coron Artery Dis.* 2001. - 12. - p. 401-411.



45. Parmar, J.H. Percutaneous transluminal angioplasty of lower limb arteries causes a systemic inflammatory response / J.H. Parmar, M. Aslam, N.J. Standfield // *Ann Vasc Surg.* - 2009. - 23. - p. 569-576.
46. Афанасьев, Ю.И. Генетические аспекты иммуновоспалительного синдрома в клинике ИБС / Ю.И. Афанасьев, А.В. Кузубова, С.Ю. Григорова // *Клинико-лабораторный консилиум.* - 2010. №2-3. - С. 19-24.
47. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist promotes neointimal formation after injury / K. Isoda, M. Shiigai, N. Ishigami, et al. // *Circulation.* - 2003. - 108. - p. 516-518.
48. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes / G. Liuzzo, J.J. Goronzy, H. Yang, et al. // *Circulation.* - 2000. - 101. - 2883-2888.
49. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / W. Wijns, P. Kolh, N. Danchin, et al. // *Eur Heart J.* - 2010. - 31. - p. 2501-2555.
50. Schiff, P.B. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells / P.B. Schiff, S.B. Horwitz // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 1980. - 77. - p. 1561-1565.
51. Rowinsky, E. K. Paclitaxel (Taxol) / E.K. Rowinsky, R. C. Donehower // *N Engl J Med.* - 1995. - 332. - p. 1004-1014.
52. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions / E. Grube, S. Silber, K.E. Hauptmann, et al. // *Circulation.* - 2003. - 107. - p. 38-42.
53. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease / G.W. Stone, S.G. Ellis, D.A. Cox, et al. // *N Engl J Med.* - 2004. - 350. - p. 221-231.
54. Uchida, Y. Endothelial cells covering coronary stents are frequently damaged / Y. Uchida, Y. Fujimori // *Circulation.* - 2006. - 114. - p. 591.
55. Stent-Based Delivery of Sirolimus Reduces Neointimal Formation in a Porcine Coronary Mode / T. Suzuki, G. Kopia, S.I Hayashi, et al. // *Circulation.* - 2001. - 104. - p. 1188-1193.
56. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery / J.W. Moses, M.B. Leon, J.J. Popma, et al. // *N Engl J Med.* - 2003. - 349. - p. 1315-1323.
57. Arterial Revascularisation Therapies Study. II. Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions / P.W. Serruys, A.T. Ong, M-C Morice, et al. // *Eurointervention* 2005. - 1. - p. 147-156.
58. Hamilos, M. Interference of Drug-Eluting Stents With Endothelium-Dependent Coronary Vasomotion / M. Hamilos, J. Sarma // *Circulation: Cardiovascular Interventions.* - 2008. - 1. - p. 193-200.
59. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial / J. Fajadet, W. Wijns, G.J. Laarman, et al. // *Circulation.* - 2006. - 114. - p. 798-806.

## CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN ATHEROSCLEROTIC PROCESS DEVELOPMENT AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

**T.N. MALORODOVA**  
S.Y. GRIGOROVA  
Y.I. AFANASEV

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: malorodova@bsu.edu.ru**

The review is devoted to the new data of the literature, concerning cellular immunity link and cytokines system participation in atherosclerotic process development and in coronary angioplasty carrying out.

Key words: an atherosclerosis, restenosis, T - lymphocytes, NK -cells, interleukin 1 $\beta$ , interleukin 6, interleukin 10, interleukin 18, tumor necrosis factor  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ .

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

**В.М. ПРОВОТОРОВ**  
**М.И. УЛЬЯНОВА**

*Воронежская государственная  
медицинская академия*

*e-mail: lyudmilauljanova@yandex.ru*

Рассматривается проблема формирования анемии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). ХОБЛ традиционно ассоциируется с полицитемией, но системные компоненты могут оказать влияние на эритропоэтин и привести к анемии хронического заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, анемия.

Современная концепция хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) трактует ее как заболевание с системными проявлениями, при котором поражение легких рассматривается как один из компонентов болезни [1]. В определении ХОБЛ появились новые положения: 1) заболевание можно предупредить и лечить; 2) заболевание имеет системные проявления.

В развитии экстрапульмональных эффектов при ХОБЛ большое значение уделяется роли системного воспаления [3]. На основании многочисленных фактов выдвинута гипотеза о том, что ХОБЛ можно рассматривать как системное заболевание с аутоиммунным компонентом. Не вызывает сомнений наибольшая выраженность воспалительного процесса, гипоксии, и связанных с ними внелегочных проявлений ХОБЛ при обострении заболевания [17].

Системные эффекты при ХОБЛ затрагивают организм в целом. Поскольку хроническая обструктивная болезнь легких обычно развивается у длительно курящих лиц в среднем возрасте, такие пациенты часто страдают другими заболеваниями, связанными или с курением, или с возрастом. Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется повышенным риском развития инфаркта миокарда, стенокардии, остеопороза, переломов костей, инфекций дыхательных путей, депрессии, сахарного диабета, нарушений сна, анемии и глаукомы, рака легких [16]. Системные проявления, усугубляются при прогрессировании заболевания, снижается SaO<sub>2</sub> и возрастает *body index*, оценивающий тяжесть одышки по шкале MRS, индекс массы тела, тест с 6-минутной ходьбой [18].

Изменяется питательный статус: повышаются энергозатраты в состоянии покоя, нарушается метаболизм аминокислот, композиция тела больного ХОБЛ становится абнормальной. Возникает дисфункция скелетных мышц: развивается их гипотрофия и атрофия, нарушаются функциональные возможности. Причиной возникновения системных реакций у больных ХОБЛ являются воспалительная активность клеток легочной ткани, тканевая гипоксия, влияния одышки на метаболизм, а также табакокурение, промышленные поллютанты, генетические факторы [8].

Выделяют четыре основных компонента патофизиологии ХОБЛ: воспаление дыхательных путей (депонирование в них нейтрофилов), нарушения мукоцилиарного транспорта (МЦТ), обструкция дыхательных путей, структурные изменения в них (ремоделирование) с поражением паренхимы легких и системные эффекты — эндокринная дисфункция и дисфункция скелетных мышц (с их атрофией), снижение физической активности и массы тела, анемия, остеопороз [22].

Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, достаточно многообразны и пока изучены недостаточно. Несмотря на большое число публикаций, остается множество нерешенных вопросов, касающихся расшифровки патогенетических основ заболевания, тактики комплексной терапии его системных проявлений [18, 23, 24, 26].

В практической деятельности врачи в основном сталкиваются с больными ХОБЛ, уже отягощенными системными воспалительными процессами, т. е. большинство из них являются инвалидами из-за резкого снижения толерантности к физической нагрузке и одышки. В связи с недостаточной эффективностью существующих методов лечения больных ХОБЛ идет поиск новых направлений диагностики и лечения этого тяжелого заболевания и его системных проявлений [9, 11, 12, 15, 21].

В последнее время большое внимание врачей и исследователей привлекли «вторичные» анемии, сопровождающие различные заболевания: опухоли, инфекции, системные васкулиты (системная красная волчанка, ревматоидный артрит). В широком диапазоне заболеваний сопутствующая анемия все более и более признается фактором риска, связанным с увеличенной смертностью. Анемии больных с хроническими инфекционными воспалительными процессами не имеют клинических или инструментально-лабораторных симптомов, которые могли бы характеризовать их как самостоятельный вид. Подобные анемии возможны при различных заболеваниях, в связи с чем их называют вторичными, симптоматическими, подчеркивая роль основного заболевания в их патогенезе. В последнее время обычно употребляют термин «анемии хронических заболеваний», по морфологии эритроцитов они, как правило, носят нормоцитарный характер (АХЗ) [2, 5].

Вторичные анемии встречаются при различных заболеваниях внутренних органов. Перечень заболеваний, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике нормоцитарных анемий, достаточно велик.

Анемии, сопровождающие инфекционные, ревматические и опухолевые заболевания носят нормохромный, реже умеренно гипохромный характер. Количество ретикулоцитов нормальное или уменьшено. Костный мозг характеризуется нормальным или сниженным количеством эритрокариоцитов, нормальным или повышенным содержанием сидеробластов. Изменения метаболизма железа характеризуются перераспределительным дефицитом железа (снижение сывороточного железа, трансферрина, и повышение содержания сывороточного ферритина) [25].

В ряде случаев при наличии тех или иных заболеваний наблюдаются микрокропотери; лечение цитостатиками и радиоактивными методами также нередко сопровождается анемией, имеющей характер панцитопении [28].

Нередко при анемии хронических заболеваний нарушаются процессы усвоения железа; так, например, всасывание железа снижается при лихорадке; может быть заблокирован переход железа из ретикулоэндотелиальных клеток в эритробласты костного мозга или повышено потребление железа при активации ПОЛ неэритроидными клетками и бактериями [14].

Обсуждались различные патогенетические механизмы развития АХЗ: перераспределение железа, снижение уровня эритропоэтина, «токсические» влияния, иммунный и неиммунный гемолитический компонент и т.д. Однако стало очевидно, что патогенез этих анемий выглядит гораздо более сложным. Поэтому иногда эту группу анемий называют анемиями со смешанным патогенезом: имеется сочетание двух и более факторов [5]. Эти факторы можно сгруппировать следующим образом:

- повышенное потребление железа неэритроидными клетками, в том числе бактериями,
- активация ингибиторов эритропоэза,
- внутрисосудистый гемолиз, обусловленный ДВС-синдромом,
- кровопотери.

Существует две теории возникновения анемий хронических заболеваний. Одна теория состоит в том, что анемия развивается в связи с отсутствием возможности адекватного ответа на эритропоэтин, альтернативная теория состоит в том, что воспаление вызывает изменение в рециркуляции железа – «reticuloendothelial блок» [10]. Интерлейкин6 рассматривается как центральный посредник анемии хронической болезни (в диапазоне воспалительных заболеваний), он провоцирует «ретикулоэндотелиальный блок» железа, блокирует транспорт железа из двенадцатиперстной кишки [37].

В патогенезе АХЗ определенная роль принадлежит активации ингибиторов эритропоэза. Ингибиторы эритропоэза - это большое число разнообразных веществ, общим свойством которых является торможение созревания эритроцитов. Выделяют ингибиторы эритропоэза, действующие на уровне межклеточного взаимодействия, например туморонекротический фактор, цитокины и воздействующие на макроуровне среднемолекулярные токсины. Подобный механизм развития анемии хорошо известен у больных с хронической почечной недостаточностью, у малоподвижных людей [35].

Диагностика АХЗ проводится в два этапа:

- выявление анемического синдрома;

- определение основных патогенетических механизмов его развития у каждого больного.

Решение этой задачи является достаточно сложным процессом и на фоне хронических заболеваний органов дыхания, требующим не только стандартных подходов, но и, применения дедуктивных методов. В каждом конкретном случае заболевания необходимы уточнение патогенеза анемии и дифференциальная диагностика с истинной анемией [13].

ХОБЛ традиционно рассматривается как одна из важнейших причин полицитемии, однако в недавно выполненных исследованиях показано, что анемия также нередко встречается у больных ХОБЛ. Хроническая обструктивная болезнь легких может сопровождаться анемией, которая вызывает комплекс патогенетических и клинических синдромов, ухудшающих прогноз и течение основного заболевания. Основной причиной анемии у больных ХОБЛ является системное воспаление. Сывороточные цитокины и хемокины могут нарушать основные этапы гемопоэза, возможными механизмами анемии при ХОБЛ являются укорочение времени жизни эритроцитов, нарушение мобилизации и утилизации железа нарушение ответа костного мозга на эритропоэтин [26].

О важной роли системного воспаления в развитии анемии при ХОБЛ свидетельствуют данные исследования уровней СРБ и ИЛ6, у больных ХОБЛ эти параметры были значительно выше, чем у больных контрольной группы; кроме того, уровень СРБ был существенно повышен у больных ХОБЛ с анемией по сравнению с больными ХОБЛ без анемии. Интересной находкой явился факт, что сывороточный уровень эритропоэтина у больных с анемией в 3 раза превышал таковой у больных без анемии [33]. Была выявлена обратная корреляция между уровнями гемоглобина и эритропоэтина, что свидетельствует о наличии резистентности к эритропоэтину, т.е. налицо характерная черта анемий хронических заболеваний. Кроме воспаления, свой вклад в развитие анемии у больных ХОБЛ могут вносить сопутствующие заболевания (эрозии и язвы желудка), курение, прием некоторых лекарственных препаратов (теофиллин может снижать пролиферацию эритроцитов) [33].

Феномен анемии при ХОБЛ практически мало изучен. Известны отдельные зарубежные исследования, в которых анализируются лабораторные параметры анемического синдрома у больных ХОБЛ.

Проведено ретроспективное исследование распространенности анемии у больных ХОБЛ в сравнении с больными хронической почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой и онкологическими заболеваниями. Распространенность анемии у больных ХОБЛ составляла 23,1%, что было сопоставимо с распространенностью анемии, которую выявили у пациентов с ХСН (23,3%) [24].

Изучены когорты больных ХОБЛ (n - 2524), получавших длительную кислородотерапию в домашних условиях, доля пациентов с анемией составила 12,6%, среди мужчин и 8,2% среди женщин, а доля больных с полицитемией — лишь 8,4%. В исследовании включавшем 101 больного ХОБЛ анемия была выявлена у 13% больных [19]. Stanbrook с соавт. исследовали распространенность анемии в больных хронической обструктивной болезнью легких [36]. Анемия была определена при параметре гемоглобина <14 g/dl для мужчин и <12 g/dl для женщин. Распространенность анемии при ХОБЛ по данным этого исследования составляла 36%. По сведениям Park M. и соавт. у 58 больных хронической обструктивной болезнью легких, анемия диагностирована в 48% [32].

Представлены доказательства отрицательной ассоциации между качеством жизни и уровнями гемоглобина у больных ХОБЛ. При этом установлена отличная от других исследований распространенность анемии: у 2704 больных ХОБЛ, она составила 7,3% [29]. Следовательно, параметр распространенности анемии при ХОБЛ противоречив и требует дальнейшего уточнения.

В исследовании Attaran D. с соавт. анемия при ХОБЛ диагностирована у 16% пациентов (из 80), доказано, что сокращенное выживания эритроцитов, результат повышения титра цитокинов IL1, IL6, и TNF Провоспалительные цитокины уменьшают синтез эритропоэтина, препятствуют усвоению железа и ослабляют ответ костного мозга на действие эритропоэтина [20].



Возможно негативное влияние анемии на выживаемость больных ХОБЛ. В исследовании ANTADIR была выявлена обратная ассоциация между уровнем гематокрита (Ht) и выживаемостью больных ХОБЛ. У больных с Ht < 35% 3-летняя выживаемость составляла лишь 24%, в то время как у больных с Ht 55% - 70% [34]. В группе курильщиков с ХОБЛ выявлена достоверная корреляция между степенью одышки, увеличением числа тромбоцитов и агрегации тромбоцитов, а также между снижением показателей спирометрии и укорочением времени сдвига кривой агрегации с АДФ [30].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные фармакотерапии ХОБЛ, остается целый ряд нерешенных вопросов по формированию протоколов лечения больных с сопутствующими заболеваниями и системными проявлениями, включая анемический синдром. Медикаментозная терапия при сочетанном течении анемии и ХОБЛ относится к числу актуальных задач медицины внутренних болезней. В настоящее время отсутствуют сведения о характере течения заболевания на фоне анемии, не разработаны принципы и тактика лечения больных с анемическим синдромом, что не позволяет реализовать все возможности управления этим тяжелым хроническим заболеванием.

### Список литературы

1. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. 2007. - №2. - С.11-16.
2. Анемия является одним из серьезных осложнений хронической почечной недостаточности (ХПН), влияющих на качество жизни и общую выживаемость больных / Ю. С. Милованов [и др.] // Лечащий врач. - 2005. - №7. - С.45-50.
3. Архипов, В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких / В.В. Архипов // Пульмонология. - 2010. - №4. - С.99-104.
4. Атлас гематологии / под ред. Ш. Андерсон. - М. Логосфера, 2007.
5. Гемореологические нарушения у больных с анемией хронических заболеваний / Л.А. Лукина [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2005. - № 6. - С.17.
6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. / под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Издательский дом Атмосфера, 2007. - 96с.
7. Дроздова, М.Ф. Заболевания крови / М.Ф. Дроздова - М., 2010. - 180с.
8. Ноников, В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): диагностика и лечение / В.Е. Ноников // Пульмонология. - 2004. - Т.6, №5. - С.12-17.
9. Овчаренко, С.И. Новые достижения в лечении хронической обструктивной болезни легких (результаты исследования UPLIFT) / С.И. Овчаренко, В.А. Капустина // Фарматека. - 2009. - №5. - С.33-38.
10. Основы клинической гематологии / под ред. В.Г. Радченко. - СПб, 2003.
11. Провоторов, В. М. Роль и место эритроцитов в системе направленного транспорта различных фармакологических средств / В. М. Провоторов, Г. А. Иванова // Клиническая медицина. - 2009. - №9. - С.54-56.
12. Провоторов, В.М. Особенности лечения больных ХСН с анемическим синдромом / В.М. Провоторов, С.А. Авдеева // Сб. материалов конгресса: тезисы докладов XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - Москва, 11-15 апреля 2011г. - М., 2011. - С.113-114.
13. Руководство по внутренним болезням / под ред. Ф.И. Комарова. - 2007.
14. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1. / под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и допол. - М.: Ньюдиамед, 2002. - 280с.
15. Семенкова, Г.Г. Отдаленные результаты лечения больных хронической обструктивной болезнью лёгких / Г.Г. Семенкова, О.Н. Стасюк // Вестник молодёжного инновационного центра. Вып. II. - Воронеж, 2009. - С. 135-139.
16. Середа, В.П., Шарова Н.В. ХОБЛ и анемия / В.П. Середа, Н.В. Шарова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение. Ч. I. - СПб, 2007. - №1 (17). - С. 470-471.
17. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей / под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Колор Ит Студио, 2004. - 880 с.
18. Agusti, A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we dont know (but should) / A. Agusti // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2007. - Vol. 4, N 7. - P. 522-555.
19. Anemia and inflammation in COPD / M. John [et al.] // Chest. - 2005. - Vol. 3. - P. 825-829.
20. Anemia in COPD Patients and Its Relation to Serum Levels of Erythropoietin / D. Attaran [et al.] // Tanaffos. - 2009. - Vol 8, N 2. - P. 11-16.



21. Antonelli, M. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study / M. Antonelli // *Anesthesiology*. - 2004. - Vol. 100. - P. 16-24.
22. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan [et al.] // *Thorax*. -2004. - Vol. 59. - P. 574-580.
23. Barnes, P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *Pharmacol. Rev.* 2004. - Vol. 56, N 4. - P. 515-548.
24. COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention/ M. Decramer [et al.] // *COPD*. - 2008. -N 5. -P. 235- 256.
25. Fitzsimons, E.J. The anemia of chronic disease/E.J. Fitzsimons // *BMJ*. -2001. -Vol. 322, N 7290. -P. 811-812.
26. Gan, W.Q. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan // *Thorax*. -2004. -Vol. 59. - P. 574-580.
27. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis /R.J. Halbert [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2006. - Vol. 28. - P. 523-532.
28. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly / S. Denny [et al.] // *Am. J. Med.* - 2006. -Vol. 119. -P. 327.
29. Macdougall, I.C. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management/ I.C. Macdougall // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*-2008. -Vol. 3, N 1. -P. 200-207.
30. Markers of Hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers/ P.K. MacCallum [et al.]// *Proc. Am. Thorac. Soc.* -2005. -N 2 . -P. 34-43.
31. Mortality in COPD: role of comorbidities/ D.D. Sin [et al.]// *Eur. Respir. J.* -2006. - Vol. 28. -P. 1245–1257.
32. Park, M.M, Durrani M., Zilberberg M. Correlation of severity of anemia with severity of COPD /M.M. Park // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2003. -Vol. 167. -P. 234.
33. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases /M. John [et al.]// *Anker. Int. J. Cardiol.* -2005. -October 18. - P.1234-1236.
34. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy/ Chambellan [et. al.] // *Chest*. - 2006. -Vol. 129, N 3. -P. 831.
35. Raj, D.S. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease/ D.S. Raj // *Semin. Arthritis Rheum*-2008. -Mar 11.
36. Stanbrook, M. B. The prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease/ M.B. Stanbrook // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2003.-Vol. 167. -P. 235.
37. Weiss, G. Anemia of chronic disease/ G. Weiss // *N. Engl. J. Med.*- 2005. -Vol. 352, N 101. - P. 1011-1023.

## CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ANEMIA

V.M. PROVOTOROV

M.I. ULYANOVA

**Voronezh State Medical Academy**

**e-mail: lyudmilauljanova@yandex.ru**

The problem of formation of anemia at lungs sick at patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered. COPD is traditionally associated with polycythemia, but systemic components can interfere with erythropoietin and result in anemia of chronic disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, anemia.



## ЛЕЧЕНИЕ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА: ТРАДИЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**В.Д. ЛУЦЕНКО**  
**Ю.И. НАБЕРЕЖНЕВ**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: Lutsenko@gb2bel.ru*

Проблема задержки внутриутробного развития плода продолжает оставаться наиболее актуальной задачей современной перинатологии. Это связано с высоким уровнем перинатальной смертности и заболеваемости, снизить который не представляется возможным в связи с малой эффективностью существующих традиционных методов терапии. Разработан перспективный метод экстраплацентарной трансумбиликальной терапии, эффективность и безопасность которого требует тщательной оценки.

Ключевые слова: перинатальная медицина, задержка внутриутробного развития плода, фетальная медицина, перинатальная заболеваемость.

Проблема фето-плацентарных нарушений, имеющих своим следствием задержку внутриутробного развития плода, в современной перинатологии занимает одно из ключевых мест. Это обусловлено не только тем, что развитие и становление фетоплацентарного комплекса занимает самый большой этап в перинатальном периоде, но и тем, что нарушения правильной работы экстраэмбриональных структур обуславливают перинатальную заболеваемость и смертность [1, 14, 16].

Установлено, что почти каждая третья беременность (22,4 – 30,6%) сопровождается нарушениями в фето-плацентарном комплексе. Причем у 85% беременных они сочетаются с угрозой прерывания беременности, у 30,3% с гестозом, у 45% с артериальной гипертензией, у 32,2% с анемией и иммунологической несовместимостью крови матери и плода, у 46% с миомой матки [1, 17, 19].

Наиболее ярко фетоплацентарная недостаточность проявляется в форме задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР), понятие которого было впервые дано Mac Donald и D.Pritchard в 1980 году и подразумевало снижение массы тела новорожденных ниже 10-го перцентиля соответственно гестационному возрасту. [1, 8]. По некоторым авторам до 15% беременностей осложняются ЗВУР, в нашей стране этот показатель соответствует 5,2% [1, 2, 8].

Среди многообразия факторов, вызывающих угнетение функции фетоплацентарного комплекса и формирования ЗВУР настоящее время выделяют 3 группы: медико-биологические, социально-гигиенические и медико-организационные. К первой группе традиционно относят патологию матки, воспалительные заболевания малого таза, инфекционные поражения плаценты. Из социально-гигиенических факторов выделяют вредные привычки (курение, прием алкоголя и наркотиков) и нарушение питания (дефицит в рационе животных белков). Медико-организационные факторы представляют собой дефекты ведения беременных высокой группы риска [2, 6, 7, 18].

Следует отметить, что на формирование и прогрессирование задержки внутриутробного развития плода оказывает как правило, совокупность указанных факторов. Взаимодействуя между собой, они вызывают целый каскад необратимых изменений экстраэмбриональных структур: мононуклеарная инфильтрация, базофильные некрозы базальной пластыни, неспецифические инволютивно-дистрофические изменения, недостаточное развитие синцитиальных узлов с обызвествлением, преобладание незрелых склерозированных мембран, фиброз ворсин и патологическая незрелость ворсин. Возникающие и прогрессирующие при этом дистрофические изменения приводят к снижению функциональной активности хориона, что, как правило, вызывает необратимые изменения в виде ЗВУР. Основными критериями нарастания симптоматики задержки внутриутробного развития плода считают: снижение массы, длины тела, окружности головы на 1,5-2 и более стандартных отклонений или ниже десятого перцентиля оценочных таблиц в сравнении с должными для данного гестационного срока; морфологический индекс зрелости, отстающий на 2 и более недель от истинного гестационного возраста; массо-ростовой индекс менее 60; диспропорциональное (диспластическое) телосложение; наличие признаков гипотрофии и трофических нарушений кожи и слизистых оболочек; малые аномалии (дизгенетические признаки) развития; наличие врожденных пороков развития [5, 10, 11, 15].

Подтвержденное развитие задержки внутриутробного развития плода требует немедленного проведения коррекционных мероприятий. Традиционно с этой целью применяют медикаментозные и физиотерапевтические методы терапии, которые направлены на улучшение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, усиление газообмена и метаболи-

ческих процессов, коррекцию реологических и коагуляционных свойств крови, устранение гиповолемии и гипопротейнемии, нормализацию сосудистого тонуса, снижение сократительной готовности матки и усиление антиоксидантной защиты [3, 4, 9, 12].

При проведении медикаментозной коррекции ЗВУР в настоящее время отдают предпочтение спазмолитическим и токолитическим препаратам, антиагрегантам и антикоагулянтам, а также средствам повышающим интенсивность метаболических процессов (АТФ, препараты инозина, кокарбоксилаза). В тоже время эффективность этого лечения продолжает оставаться весьма дискуссионным вопросом, так как в период с 2000 по 2006 год в нашей стране отмечается неуклонный рост частоты встречаемости ЗВУР с 3,5 до 5,2% соответственно. Объяснить эту тенденцию можно неэффективностью применяемых методов коррекции, основным местом приложения которых является маточные сосуды, свертывающая система крови матери и компрометированный маточно-плацентарный комплекс, дистрофические процессы в котором препятствует повышению его резервных возможностей. Кроме того, арсенал средств, разрешенных к применению у беременной женщины, резко ограничен, что создает дополнительное препятствие для получения стойкого положительного эффекта [3, 7, 8, 13, 16].

Альтернативным путем борьбы с задержкой внутриутробного развития плода длительное время считали физиотерапевтические методы, применение которых направлено на повышение метаболической и гормонпродуцирующей функции плаценты, а также нормализации маточно-плацентарного кровотока. К таким методам обычно относили лечебное воздействие повышенного давления кислорода (гипербарическая оксигенация) и отрицательное давление воздуха (абдоминальная декомпрессия). Перспективным считали применение электрорелаксации матки, электрофорез магния и назначение тепловых процедур на околопочечную зону. Однако и эти воздействия не обеспечивают достоверного регресса ЗВУР, что прежде всего связано с тем, что предполагаемый эффект обеспечивается релаксацией маточных сосудов и усилением кровотока в них. При этом практически не изменяется активность ферментативных и обменных процессов в организме плода, что обусловлено происходящими в фето-плацентарном комплексе дистрофическими изменениями [3, 7, 8, 18, 20, 24].

Таким образом, коррекция задержки внутриутробного развития плода на современном этапе представляет собой лишь симптоматическую терапию и часто сводится к лишь динамическому наблюдению за состоянием плода и родоразрешению в оптимальные сроки. В связи с этим приобретает актуальность поиск новых подходов к диагностике и лечению ЗВУР.

Начиная с 2008 года в медицинской литературе появились данные о возможности лечения ЗВУР путем экстраплацентарного трансумбиликального введения аминокислот и глюкозы. С этой целью используют «порт-системы», представляющие собой устройство из полиуретановых катетеров, силиконовой мембраны, иглы Губера и титанового порта. Суть функционирования «порт-системы» заключается в дозированной эвакуации лекарственных препаратов из полости установленного под кожей порта и дальнейшая их подача плоду через соединенный с пупочной веной катетер. Катетеризация пупочной вены происходит под контролем УЗИ с помощью системы микрокатетеров и пункционных игл диаметром 20-22G [21, 22, 23].

Однако данная методика при всей ее перспективности и возможности влияния на патогенетическое звено ЗВУР не имеет комплексной оценки ее влияния на состояние фетоплацентарного комплекса, уровня аминокислот, липидов у внутриутробного плода при ЗВУР до и после установки фетальной интраваскулярной порт-системы, кроме того, не изучены исходы для плода и новорожденного. К настоящему времени не отработаны схемы антенатального введения аминокислот и глюкозы, не определены дозы, кратность и длительность введения, критерии эффективности.

Таким образом, проблема лечения задержки внутриутробного развития плода продолжает оставаться нерешенной и ее можно представить в виде чаш весов, на одной стороне которой в арсенале имеются приказы и методическими рекомендациями по применению малоэффективных традиционных методов лечения, а с другой стороны - перспективный, но не изученный и не внедренный в широкую практику высокотехнологичный малоинвазивный метод фетальной терапии. Радикально решить сложившуюся стагнацию может активная позиция научно-исследовательских центров в вопросе разработки и внедрения «порт-систем», преодоление стереотипности мышления для революционного прорыва в лечение ЗВУР.

### Список литературы

1. Бушуева, Э.В., Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития / Э.В. Бушуева, Т.Г. Денисова, Л.И. Герасимова, Е.И. Смирнова // Саратовский научно-медицинский журнал 2010, Т. 6, № 3, С. 528–530.
2. Глуховец, Б.И. Компенсаторные, приспособительные и патологические реакции плода при хронической фетоплацентарной недостаточности / Б.И. Глуховец, Ю.В. Рец // Архив патологии 2008, Т.70, №2, С. 59-62.



3. Ильенко, Л.И., Современный подход к программам реабилитации новорожденных с задержкой внутриутробного развития / Л.И. Ильенко, Л.А. Бахмутова, Е.Н. Гужвина // Вестник новых медицинских технологий, 2009, Т. XVI, № 2, С. 126 – 130.
4. Королева, Л.И. Морфофункциональные изменения в плаценте при задержке внутриутробного развития у доношенных новорожденных детей, инфицированных герпесвирусами / Л.И. Королева, А.В. Колобов // Журнал акушерства и женских болезней, 2006, Т. LV, №3, С. 25-30.
5. Радзинский, В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности/ В.Е. Радзинский, А.П. Милованов – М.: Изд-во «МИА», 2004. – 391 с.
6. Рец, Ю.В. Роль плацентарных факторов в формировании перинатальной патологии при плацентарной недостаточности / Ю.В. Рец // Вестник российской военно-медицинской академии, 2010, Т.3, №31, С. 92-96.
7. Серов, В.Н. Синдром задержки развития плода / В.Н. Серов // Русский медицинский журнал, 2005, Т. 13, № 1, С. 31-33.
8. Филиппов, Е.С. Задержка внутриутробного развития плода: современные аспекты проблемы / Е.С. Филиппов, Н.А.Перфильева // Сибирский медицинский журнал, 2007, № 2 С. 9-14.
9. Alberry, M. Management of fetal growth restriction / M. Alberry, P. Soothill // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, Vol 92, №1, P. 62-67.
10. Arroyo, JA Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta / JA Arroyo, Winn VD // Semin Perinatol, 2008, №32, P. 172-177.
11. Aviram, R. Placental aetiologies of foetal growth restriction: clinical and pathological differences / Shental B, Kidron D. // Early Hum Dev, 2010, №86, P. 59-63.
12. Cox, P., Pathological assessment of intrauterine growth restriction / P. Cox, T. Marton // Best Pract Res Clin Obstet Gynecol, 2009, №23, P. 751-764.
13. Figen, B., Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis / B. Figen, et al. // Barut et al. Diagnostic Pathology, 2010, №5, P. 24-27.
14. Ferianec, V. An alternative management for growth retarded fetus with absent end-diastolic velocity in umbilical artery and normal cardiotocography / V. Ferianec, M. Redecha, I. Brucknerova, I. Holly, K. Holoman // Neuro Endocrinol Lett, 2008, №5, P. 635-638.
15. Jeffrey, M.D. Placenta: chronicle of intrauterine growth restriction / M.D. Jeffrey // F1000 Medicine Reports, 2010, № 2, P.69.
16. Kinzler, WL, Fetal growth restriction / WL Kinzler, AM Vintzileos // Curr Opin Obstet Gynecol, 2008, №2, P. 125-131.
17. Mandruzzato, G, Intrauterine restriction (IUGR) / G. Mandruzzato et al. // J Perinat Med. 2008, Vol. 36, №4, P. 277-281.
18. Rizzo G, Arduini D. Intrauterine growth restriction: diagnosis and management. A review. Minerva Ginecol. 2009 (5):411-20.
19. Rosenberg A. The IUGR newborn. / A. Rosenberg // Seminars in Perinatology, 2008, №32, P. 219–224.
20. Scifres, CM, Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death / CM Scifres , DM Nelson // J Physiol, 2009, №14, P.3453 – 3458.
21. Tchirikov, M. Successful tracheal occlusion using ultra-thin fetoscopic equipment combined with real-time 3D ultrasound / M. Tchirikov // Eur Surg Res, 2009, Vol.43, №2, P. 204-247.
22. Tchirikov M., Treatment of Growth-Restricted Human Fetuses with Amino Acids and Glucose Supplementation through a Chronic Fetal Intravascular Perinatal Port System / M. Tchirikov, O. Kharkevich, J. Steetskamp, M. Beluga, M. Strohner // Eur Surg Res., 2010, Vol. 45, №1, P.45-49.
23. Tchirikov, M., Steetskamp J, Hohmann M, Koelbl H. Long-term amnioinfusion through a subcutaneously implanted amniotic fluid replacement port system for treatment of PPROM in humans / M. Tchirikov, J. Steetskamp, M. Hohmann, H. Koelbl // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, Vol. 152, №1, P.30-33.
24. Tyson, RW The intrauterine growth-restricted fetus and placenta evaluation / RW Tyson, BC Staat // Semin Perinatol, 2008, №32, P. 166-171.

## TREATMENT OF FETAL GROWTH RETARDATION: TRADITIONS AND PERSPECTIVES

V.D. LUCHENCO  
U.I. NABEREGNEV

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: Lutsenko@gb2bel.ru**

The problem of delays in fetal development remains the most urgent task today Perinatology. This is associated with high perinatal mortality and morbidity, lower that is not possible due to the low efficiency of existing conventional therapies. Developed a promising method fetal therapy, efficacy and safety of which requires careful evaluation.

Key words: perinatal medicine, intrauterine fetal growth, fetal medicine, perinatal morbidity.

## ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ СООТНОШЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

**В.А. РУЖЕНКОВ<sup>1</sup>**  
**Н.К. РЖЕВСКАЯ<sup>2</sup>**  
**О.А. ЕФРЕМОВА<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

<sup>2)</sup> *Белгородская областная клиническая психоневрологическая больница*

*e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru*

На основе литературных данных анализируется состояние соматического здоровья и смертность больных шизофренией, рассматриваются возможности организации эффективной терапевтической помощи данной категории пациентов. Обсуждаются вопросы дестигматизации лиц с психическими расстройствами и внедрение в стандарт сертификационной подготовки врачей-психиатров клинических дисциплин терапевтического профиля.

Ключевые слова: шизофрения, коморбидные соматические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, ожирение, синдром артериальной гипертензии, смертность, стигматизация.

В последнее время в развитых странах мира у пациентов, страдающих тяжелыми психическими расстройствами (шизофрения, биполярное аффективное расстройство), состояние соматического здоровья ухудшается и значительно меньше ожидаемая продолжительность жизни, что связано, прежде всего, с широкой распространенностью у них сердечно-сосудистых заболеваний [16, 21, 23, 40]. Авторы считают, что в настоящее время доказана связь этого явления с шизофренией и биполярными аффективными расстройствами. Имеются данные [18], что по сравнению с населением США (средняя ожидаемая продолжительность жизни человека в среднем приблизительно 78 лет; для мужчин – 75 и для женщин 80 лет), показатель ожидаемой продолжительности жизни для пациентов, страдающих шизофренией и биполярным расстройством, на 30% меньше [16].

На сердечно-сосудистые заболевания, как основную причину преждевременной смертности при шизофрении указывали и другие авторы [18]. У взрослых, страдающих шизофренией, вероятность умереть от сердечнососудистого заболевания приблизительно в 2 раза выше [23], чем в населении. Распространенность таких важных факторов риска сердечнососудистых заболеваний, как диабет и ожирение, в 1,5–3,5 раза выше у взрослых при шизофрении, чем в населении [17, 41]. Кроме того, по сравнению с населением, у больных шизофренией повышена распространенность других факторов риска сердечнососудистых заболеваний: курения (75% по сравнению с 25% в населении), дислипидемия, инсулинорезистентность, гипертензия, малоподвижный образ жизни и диета с большим содержанием жира и малым – волокон [42], что косвенно определяет их высокую смертность, а способствует этому недоступность необходимой специализированной помощи [27, 39].

Кроме того, причиной более высокой (в 1,6–3 раза) смертности пациентов с эндогенными психическими расстройствами, чем в популяции, являются суициды и гомоциды (38%), а остальные 62% связаны с естественными причинами [16], причем это характерно как для развитых стран, так и развивающихся и имеется тенденция к ее росту в динамике [38].

У больных шизофренией в США, Западной Европе, а также и в России обнаружена высокая частота метаболического синдрома [9, 32] – важнейшего фактора риска сердечнососудистых катастроф и сахарного диабета типа 2. Метаболический синдром обнаруживается в 50% случаев наблюдений [33]. Предполагается, что его высокая частота у больных шизофренией обусловлена особенностями обмена веществ, существовавшими у больных еще до появления отчетливой симптоматики шизофрении [9]. Биохимические исследования показали, что в формировании гипертриглицеридемии и гипоальфалипотеидемии у больных шизофренией важную роль играет изменение продукции адипокинов. При этом наличие дислипидемии у данных пациентов нельзя объяснить состоянием инсулинчувствительности и метаболизмом жирных кислот [10].



Помимо поражения сердечно-сосудистой системы, при метаболическом синдроме часто нарушается пуриновый обмен, возникает синдром ночного апноэ, поликистоз яичников, развивается неалкогольная жировая болезнь печени [3, 4, 5].

Высокой распространенности ожирения у больных шизофренией способствует прием антипсихотических препаратов [12], а диабет, который часто сочетается с ожирением, во многих случаях у таких больных не диагностируется [23]. Кроме того, использование антипсихотиков может вызвать как благоприятные, так и неблагоприятные изменения факторов риска, например излишнюю массу тела (ожирение), дислипидемию, гипергликемию и гипертензию [13, 30, 26]. Исследование больных параноидной шизофренией отечественными авторами [8], большая часть которых получала терапию атипичными нейролептиками, также выявило широкую распространенность метаболического синдрома. Анализ влияния на массу тела приема типичных и атипичных нейролептиков показал, что рисперидон, по сравнению с традиционными нейролептиками (галоперидол, перфеназин) вызывал увеличение веса в 2 раза чаще [19, 35, 36, 44], причем при использовании любых дозировок [31]. Установлено [24], что наиболее часто липидный обмен нарушают клозапин, оланзапин и кветиапин, а при применении оланзапина количество липидов в крови было в несколько раз выше [14]. При первичном применении клозапина и оланзапина было выявлено повышение риска развития диабета [24], в то же время как при применении рисперидона и кветиапина таких случаев было в несколько раз меньше. В другом исследовании [15] было установлено, что сахарный диабет 2 типа статистически достоверно чаще регистрировался в группе, принимавшей атипичные антипсихотики, по сравнению с больными, принимавшими классические нейролептики. Есть мнение, что антипсихотики способствуют развитию ожирения за счет увеличения аппетита [22], а также гиперпролактинемии и других гормональных нарушений, включая прямое угнетающее воздействие на инсулярный аппарат поджелудочной железы.

Алгоритм назначения и проведения нейролептической терапии в современных условиях требует учета профиля нейроэндокринных побочных эффектов, характерных для каждого из атипичных антипсихотиков или его эндокринотропного эффекта. При наличии равновероятного выбора антипсихотика для купирования основной психопатологической симптоматики или проведения противорецидивной терапии с целью профилактики (минимизации) развития синдрома гиперпролактинемии не следует прибегать к назначению рисперидона и амисульприда у первичных больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения и длительностью заболевания менее 1 года [1, 2]. В этих случаях препаратами выбора являются оланзапин, клозапин и кветиапин. У больных с наличием предшествующей психофармакотерапии риск развития синдрома гиперпролактинемии возрастает при терапии оланзапином, клозапином и кветиапином. В этих случаях с целью минимизации половых дисфункций у пациентов рекомендовано назначение рисперидона и амисульприда. В случае формирования снижения либидо при терапии рисперидоном рекомендовано снижение дозы антипсихотика с целью восстановления сексуальных функций пациентов.

С целью профилактики развития нейролептического ожирения назначение рисперидона больным с нормальным весом или его дефицитом, а также длительно болеющим с наличием предшествующей нейролептической терапии не является оправданным т.к. в этих случаях резко возрастает риск развития ожирения. Оланзапин и клозапин, наоборот, показаны больным с наличием предшествующей психофармакотерапии в связи с тем, что у указанных пациентов наблюдается значительно менее выраженная фармакогенная прибавка веса. Для пациентов, имеющих факторы риска развития метаболических нарушений (ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет), препаратами выбора являются кветиапин и амисульприд, при терапии которыми по сравнению с рисперидоном, оланзапином и клозапином фармакогенное увеличение веса развивается значительно реже [2].

Помимо риска развития сердечнососудистой патологии, увеличение веса может влиять на самооценку и приводить к большему дискомфорту, чем седация или сексуальная дисфункция. Негативная оценка ожирения среди окружающих и у самого больного препятствует реинтеграции в общество. Отрицательное отношение к ожирению может вести к социальному снижению в таких областях как занятость, образова-

ние и семейная жизнь [43]. Вместе с серьезными медицинскими проблемами, вызываемыми увеличением веса, нарушение социальной адаптации требует пристального внимания со стороны врача.

На современном этапе врач обязан соблюдать принцип информированного согласия пациентов на проведение терапии антипсихотиками нового поколения. До начала лечения следует объективно информировать больного о спектре нежелательных явлений, т.е. побочных эндокринных эффектов, развивающихся при нейролептической терапии, методах их профилактики, диагностики и коррекции. Важное значение имеет обучение больных доступным методам самоконтроля физического состояния. Так при снижении полового влечения, появлении выделений из молочных желез, гинекомастии, увеличении веса и повышении аппетита необходимо рекомендовать больному немедленно сообщить об этих симптомах лечащему врачу [2]. Кроме того, автор считает целесообразным рекомендовать исследование гормонального профиля тиреоидной оси (ТТГ и  $T_4$  св.) больным в процессе терапии клозапином, оланзапином, кветиапином и галоперидолом и, по меньшей мере, в течение 2-3 месяцев по ее окончании. Такой клинко-диагностический подход позволит провести дифференциальную диагностику между функциональными (преходящими) изменениями состояния ГТТ-оси, скрытым гипотиреозом и постпсихотическими депрессиями и выбрать соответствующую терапевтическую тактику. При отсутствии изменений уровня тиреоидных гормонов и таких клинических проявлений, как заторможенность и быстрая утомляемость, оправдано присоединение к терапии антидепрессантов [2].

Диета, физическая активность и поведенческая терапия являются основными способами борьбы с увеличением веса, вызванным нейролептиками [45]. Есть мнение о возможности фармакологического вмешательства в этих случаях; посредством применения избирательных антагонистов гистаминовых рецепторов 2 типа для коррекции индуцированного антипсихотиками увеличения веса тела. В частности, низатидин показал способность уменьшать вызванное оланзапином увеличение веса [37]. Агонисты дофамина (амантадин) также способны противодействовать повышению веса тела, вызванному оланзапином [20].

Метаболические нарушения могут быть минимизированы оптимизацией терапевтической стратегии, включающей подбор препарата, медленную титрацию либо снижение дозы [25]. Кроме того, всем больным, принимающим атипичные антипсихотики, целесообразно мониторинг уровня глюкозы каждые 3-4 месяца на протяжении первого года терапии. Особое внимание следует уделять пациентам из группы риска, к которым, по мнению Американской ассоциации диабета, относятся больные с уровнем глюкозы крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, но  $\leq 7,0$  ммоль/л, с отягощенной наследственностью по диабету, ожирением, гипертензией ( $\geq 140/90$  мм рт.ст.), высоким уровнем триглицеридов ( $\geq 2,8$  ммоль/л), наличием диабета во время беременности или поликистоза яичников.

Для пациентов с уже диагностированным диабетом целесообразной будет тактика совместного наблюдения психиатром и эндокринологом с учетом особенностей динамики обоих типов нарушений. Общие принципы ведения диабета у пациентов с психическими расстройствами не отличаются от таковых в общей популяции [11].

Проблемы оказания терапевтической помощи в психиатрическом стационаре включают ограниченную возможность обследования, частое выявление токсического и побочного эффекта психотропных препаратов, нередкую стертость проявлений соматического расстройства из-за психического состояния пациента, полипрагмазии [7]. Несмотря на то, что у лиц с психическими расстройствами имеются соматические заболевания, потребностями этой группы пациентов в общесоматической помощи часто пренебрегают [34], что связано со стигматизацией психически больных, которая ведет к их дискриминации во всех сферах жизни, а также недостаточная интеграция общесоматического и психиатрического медицинского обслуживания, отсутствие согласия по поводу того, какие специалисты должны отвечать за профилактику и лечение коморбидных соматических заболеваний у больных с тяжелыми психическими расстройствами. Вместе с правом просто получать медицинское обслуживание, как больные психическими заболеваниями, они имеют и общечеловеческое право на доступ к общесоматическому лечению и профилактике [28].



Наряду с этим, в связи со сложившейся системой последипломного образования в области психиатрии и отсутствием как адекватного государственного стандарта подготовки врача-психиатра (с учетом подготовки в области соматической медицины), так и протоколов лечения лиц с психическими расстройствами, лечащий врач-психиатр, не имеет ни достаточной подготовки по диагностике и лечению соматических заболеваний, ни соответствующей материально-технической оснащенности психиатрических лечебных учреждений.

Для косвенного решения этого вопроса полагаем целесообразным введение в сертификационные циклы повышения квалификации врачей-психиатров лекций и практических занятий по различным разделам терапии, в первую очередь эндокринологии, кардиологии, пульмонологии, нефрологии и гастроэнтерологии, а также клинической фармакологии, а также заключения договоров с соматическими лечебными учреждениями о выделении квот для лечения лиц с психическими расстройствами. Кроме того, необходима разработка протоколов лечения лиц с психическими расстройствами, сочетающимися с соматическими заболеваниями, в том числе и так называемых «Технологических карт» [6]. Сказанное поможет существенно повысить качество лечения лиц с психическими расстройствами, продолжительность и качество жизни.

### Список литературы

1. Горобец, Л. Н. Особенности влияния терапии атипичными антипсихотиками на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [Текст] / Л. Н. Горобец // Российский психиатрический журнал. – 2006. – № 6. – С. 68-74.
2. Горобец, Л. Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в условиях современной антипсихотической терапии: клин.-биохимическое исследование. [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.18 : 03.00.04 / Л. Н. Горобец ; [Моск. НИИ психиатрии]. – М., 2007. – 45 с.
3. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с метаболическим синдромом [Текст] / О. М. Драпкина, Д. С. Гацולהва // Клиницист. – 2007. – № 6. – С. 46-50.
4. Драпкина, О. М. Можно ли назначать статины пациентам с патологией печени? [Текст] / О. М. Драпкина, А. В. Клименков, В. Т. Ивашкин // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 2. – С. 74-78.
5. Драпкина, О. М. Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом [Текст] / О. М. Драпкина, Е. Л. Буеверова // Российские медицинские вести. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 11-16.
6. Елфимова Е.В., Елфимов М.А. Технологическая карта как основа междисциплинарного подхода к оказанию психиатрической помощи в соматических ЛПУ [Текст] / Е.В.Елфимова, М.А.Елфимов // XV съезд психиатров России, Москва, 9-12 нояб. 2010 г. : материалы съезда / Рос.о-во психиатров. – М., 2010. – С. 42.
7. Краснов А.А., Козлова С.Н. Особенности оказания терапевтической помощи пациентам психиатрического стационара [Текст] / А. А. Краснов, С. Н. Козлова // XV съезд психиатров России, Москва, 9-12 нояб. 2010 г. : материалы съезда / Рос.о-во психиатров. – М., 2010. – С. 47.
8. Мартынихин, И. А. Метаболический синдром и факторы риска его развития среди госпитализированных больных параноидной формой шизофрении [Текст] / И. А. Мартынихин // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 24-28.
9. Патогенез дислипидемии у больных шизофренией: независимая роль адипокинов [Текст] / Д. А. Танянский, И. А. Мартынихин., Н. А. Соколян [и др.] // Ученые записки СПбГМУ имени академика И. П. Павлова. – 2009. – Т. 16, № 4 (прил.). – С. 116-117.
10. Факторы риска обменных нарушений у больных шизофренией [Текст] / Н. Г. Незнанов, И. А. Мартынихин, Н. А. Соколян [и др.] // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – № 3. – С. 13-17.
11. Ястребов, Д. В. Метаболические нарушения при терапии антипсихическими препаратами: рекомендации по диагностике и подбору терапии [Текст]: обзор лит. / Д. В. Ястребов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 22. – С. 1508-1512.
12. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis [Text] / D. B. Allison, J. L. Mentore, M. Heo [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 156, № 11. – P. 1686-1696.
13. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia [Text] / D. E. Casey, D. W. Haupt, J. W. Newcomer [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2004. – Vol. 65, suppl. 7. – P. 4-18.
14. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study [Text] / T. A. Pigott, W. H. Carson, A. R. Saha [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64, № 9. – P. 1048-1056.





15. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia [Text] / M. J. Sernyak, D. L. Leslie, R. D. Alarcon [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159, № 4. – P. 561-566.
16. Colton, C. W. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states [Text] / C. W. Colton, R. W. Manderscheid // *Prev. Chronic. Dis.* – 2006. – Vol. 3, № 2. – P. A42.
17. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes [Text] / *Am. Diabetes Assoc., Am. Psychiatric Assoc., Am. Assoc. of Clinical Endocrinologists, North Am. Assoc. for the Study of Obesity* // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 596-601.
18. Deaths: final data for 2004 [Text] / A. M. Minino, M. P. Heron, S. L. Murphy [et al.] // *Natl. Vital. Stat. Rep.* – 2007. – Vol. 55, № 19. – P. 1-119.
19. Emsley, R. A. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. Risperidone Working Group [Text] / R. A. Emsley // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25, № 4. – P. 721-729.
20. Floris, M. Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment [Text] / M. Floris, J. Lejeune, W. Deberdt // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2001. – Vol. 11, № 2. – P. 181-182.
21. Harris, E. C. Excess mortality of mental disorder [Text] / E. C. Harris, B. Barraclough // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 173. – P. 11-53.
22. Henderson, D. C. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities [Text] / D. C. Henderson // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, suppl. 23. – P. 39-44.
23. Hennekens, C. H. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia [Text] / C. H. Hennekens // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, suppl. 4. – P. 4-7.
24. Jin, H. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases [Text] / H. Jin, J. M. Meyer, D. V. Jeste // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 14, № 1. – P. 59-64.
25. Keks, N. A. Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics [Text] / N. A. Keks // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1996. – Vol. 94, suppl. 389. – P. 18-24.
26. Long-Term Changes in Weight and Plasma Lipids during Maintenance Treatment with Ziprasidone [Text] / P. J. Weiden, J. W. Newcomer, A. D. Loebel [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Vol. 33, is. 5. – P. 985-994.
27. Mitchell, A. J. Physical health and schizophrenia [Text] / A. J. Mitchell, D. Malone // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 432-437.
28. Morbidity and Mortality in People with Serious Mental Illness : technical Report [Electronic resource] / eds.: J. Parks, D. Svendsen, P. Singer [et al.] // National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) : serving the Needs of the Nation's Public Mental Health System / Medical Directors Council. – Alexandria, VA, 2006-2011. – Mode of access: [http://www.nasmhpd.org/general\\_files/publications/med\\_directors\\_pubs/Mortality%20and%20Morbidity%20Final%20Report%2018.08.pdf](http://www.nasmhpd.org/general_files/publications/med_directors_pubs/Mortality%20and%20Morbidity%20Final%20Report%2018.08.pdf).
29. Newcomer, J. W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review [Text] / J. W. Newcomer // *CNS Drugs.* – 2005. – Vol. 19, suppl. 1. – P. 1-93.
30. Newcomer, J. W. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease [Text] / J. W. Newcomer, C. H. Hennekens // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298, № 15. – P. 1794-1796.
31. Peuskens, J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multinational, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group [Text] / J. Peuskens // *Br. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 166, № 6. – P. 712-726.
32. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III [Text] / J. P. McEvoy, J. M. Meyer, D. C. Goff [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 80, № 1. – P. 19-32.
33. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication [Text] / M. A. De Hert, R. van Winkel, D. Van Eyck [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2006. – Vol. 83, № 1. – P. 87-93.
34. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders [Text] / B. G. Druss, W. D. Bradford, R. A. Rosenheck [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58, № 6. – P. 565-72.
35. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study [Text] / A. Claus, J. Bollen, H. De Cuyper [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1992. – Vol. 85, № 4. – P. 295-305.
36. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations [Text] / O. J. Hoyberg, C. Fensbo, J. Remvig [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1993. – Vol. 88, № 6. – P. 395-402.



37. Sacchetti, E. H(2) antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients [Text] / E. Sacchetti, L. Guarneri, D. Bravi // *Biol. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 48, № 2. – P. 167-168.
38. Saha, S. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? [Text] / S. Saha, D. Chant, J. McGrath // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64, № 10. – P. 1123-1231.
39. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality [Text] / M. Joukamaa, M. Heliövaara, P. Knekt [et al.] // *Br. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 188. – P. 122-127.
40. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study [Text] / U. Osby, N. Correia, L. Brandt [et al.] // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321, № 7259. – P. 483-484.
41. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey [Text] / J. Suvisaari, J. Perälä, S. I. Saarni [et al.] // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2007. – Vol. 258, № 3. – P. 129-136.
42. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia [Text] / S. Brown, J. Birtwistle, L. Roe [et al.] // *Psychol. Med*. – 1999. – Vol. 29, № 3. – P. 697-701.
43. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action [Text] / A. I. Green, J. K. Patel, R. M. Goisman [et al.] // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 22, № 4. – P. 224-235.
44. Weight gain and antipsychotic medication: differences between antipsychotic-free and treatment periods [Text] / M. M. Simpson., R. R. Goetz, M. J. Delvin [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, № 9. – P. 694-700.
45. Yanovski, J. A. Recent advances in basic obesity research [Text] / J. A. Yanovski, S. Z. Yanovski // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282, № 16. – P. 1504-1506.

## PSYCHOSOMATICAL RELATIONSHIPS AT SCHIZOPHRENIA AND PROBLEMS OF ORGANIZATION OF MEDICAL CARE

V.A. RUZHENKOV  
N.K. RZHEVSKAYA  
O.A. EFREMOVA

<sup>1)</sup> **Belgorod National  
Research University**

<sup>2)</sup> **Belgorod Region Mental Hospital**

**e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru**

On the basis of published data the state of somatic health and death rate sick is analyzed by schizophrenia, possibilities of the organization of effective therapeutic help at given category of patients are considered. Destigmatisation of persons with mental disorders and introduction clinical disciplines in the standard of psychiatrists certification are discussed.

Key words: schizophrenia, comorbide somatic diseases, cardiovascular disease, metabolic syndrome, obesity syndrome, hypertension, death rate, stigmatization.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

**И.П. ПАРФЕНОВ**  
**М.А. ЗОРЬАСОВ**  
**А.Л. ЯРОШ**  
**А.А. КАРПАЧЕВ**  
**А.В. СОЛОШЕНКО**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: parfenovbokb@mail.ru*

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросам этиопатогенеза желчнокаменной болезни. Рассмотрены современные взгляды на этиологию и патогенез холелитиаза, освещены вопросы желчеобразования и желчевыделения. Представлены факторы риска желчнокаменной болезни, изложены механизмы формирования желчных камней.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холестерин, липиды крови, мицеллы, литогенность желчи.

**Введение.** Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – многофакторное и многостадийное заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчном пузыре и/или желчных протоках. Это одно из самых распространенных заболеваний человека и занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. По данным многочисленных публикаций на протяжении XX века происходило быстрое увеличение желчнокаменной болезни, преимущественно в промышленно развитых странах, в том числе и в России. Примерно четверть населения старше 60 лет и треть населения старше 70 лет имеет желчные камни, при этом у 70-80% людей камни желчного пузыря не вызывают какой-либо симптоматики, то есть являются бессимптомными/ Результаты исследований отечественных авторов свидетельствуют о том, что число больных ЖКБ за каждые последующие десять лет увеличивается в два раза. У каждого шестого пациента, имеющего камни в желчном пузыре, выявляются камни в желчных протоках. Половина больных холедохолитиазом страдает стриктурами большого дуоденального сосочка, которые приводят к тяжелым осложнениям. В США холецистэктомия является самой частой операцией, а число выполняемых ежегодно холецистэктомий превышает 500 тыс. В России число ежегодно выполняемых холецистэктомий превышает 110 тыс., что по своему количеству среди всех операций на брюшной полости уступает лишь грыжесечениям. В этих условиях хирурги вплотную столкнулись с проблемой осложненной желчнокаменной болезни [1, 2, 6, 8, 13, 16].

Этиологию желчнокаменной болезни нельзя считать до конца изученной. Возникновению ЖКБ способствуют многочисленные, находящиеся друг с другом в тесном взаимоотношении факторы. Камни желчного пузыря – кристаллические образования, возникающие в результате слияния нормальных или аномальных компонентов желчи. Принято различать три основных типа камней: холестериновые, коричневые и черные пигментные. Состав смешанных и холестериновых камней более чем в 70% состоит из моногидрата холестерина и примесей солей кальция, желчных кислот и пигментов, протеинов, жирных кислот и фосфолипидов. Пигментные камни содержат в основном билирубинат кальция, холестерина и слизи. При этом структура камней изменяется в зависимости от изменения характера питания. Сегодня хорошо известны факторы риска, предрасполагающие к образованию камней желчного пузыря [1, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 14, 15].

**Возраст и пол.** Описаны желчные камни у детей первого года жизни, однако в детском возрасте ЖКБ встречается исключительно редко. С возрастом распространенность холелитиаза нарастает и становится максимальной после 70, когда частота выявления желчных конкрементов на аутопсиях у лиц, умерших от разных причин достигает 30-ти и даже более процентов. Это объясняется повышенным уровнем секреции холестерина в желчь и сниженным уровнем образования желчных



кислот, то есть увеличением литогенности желчи в пожилом и старческом возрасте. Лица женского пола болеют ЖКБ в 3-4 раза чаще, чем мужчины. Холелитиаз часто встречается у много рожавших женщин, так как во время беременности страдает эвакуаторная функция желчного пузыря, что способствует образованию билиарного сладжа, а в последующем и желчных камней. Пероральные контрацептивы приводят к усилению литогенных свойств желчи. У женщин, принимавших противозачаточные средства, желчные камни возникают в 2 раза чаще и формируются раньше, чем у не принимавших таких препаратов. Прием эстрогенсодержащих препаратов в период менопаузы увеличивает риск образования желчных камней в 2,5 раза. Это объясняется тем, что эстрогены стимулируют рецепторы гепатоцитов к аполипопротеинам, входящим в состав липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и тем самым способствуют переходу холестерина через синусоидальную мембрану и повышенной его секреции в желчь. В стенке желчного пузыря найдены эстрагеновые и прогестероновые рецепторы. Во время беременности в связи с повышением уровня эстрогенов увеличивается литогенность желчи [2, 5, 7].

**Факторы питания и ожирение.** Образование желчных камней связывают с низким содержанием волокон в пище и более длительным прохождением пищи по желудочно-кишечному тракту, что способствует повышенному всасыванию вторичных желчных кислот, например дезоксихолевой, что делает желчь более литогенной. Длительное парентеральное питание способствует расширению и атонии желчного пузыря, что приводит к образованию желчных камней. У вегетарианцев независимо от массы тела желчные камни обнаруживаются реже. Ожирение чаще встречается среди больных ЖКБ, чем в общей популяции, являясь важным фактором риска у женщин моложе 50 лет. Ожирение сопровождается повышением синтеза и экскреции ХС. У 50% больных с выраженным ожирением при абдоминальных операциях находят желчные камни. Низкокалорийные диеты у больных с ожирением могут приводить к образованию желчных камней. Замечено, что похудание сопряжено с увеличением содержанием муцина и кальция. Для профилактики образования желчных камней при быстром уменьшении массы тела после шунтирующих операций на желудке используют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Эту кислоту успешно используют для растворения холестериновых и смешанных камней. УДХК при правильном использовании большими эффективно растворяет холестериновые камни в 75-80% случаев [3, 6, 8, 10, 12].

**Роль наследственности.** В настоящее время известен целый ряд генов, изменение структуры которых связано с развитием заболеваний. Риск образования желчных камней в 2-4 раза выше у лиц, родственники которых страдают ЖКБ. В последние годы получило развитие изучение возможной роли аполипопротеинов в патогенезе ЖКБ. В эксперименте на мышах доказано существование гена «литогенности». У человека ген, ответственный за синтез литогенной желчи, пока не обнаружен, однако нарушение метаболизма холестерина связывают с полиморфизмом аполипопротеина-Е (Апо-Е), который генетически детерминирован и определяет характер изменений в метаболизме холестерина. Аполипопротеин-Е имеет молекулярную массу 34000, входит в состав липопротеинов очень низкой, промежуточной и высокой плотности. Липидные показатели сыворотки крови во многом обусловлены уровнем полиморфизма гена Апо-Е. Доказано, что различия в метаболизме холестерина при различных фенотипах Апо-Е потенциально влияют на желчную секрецию холестерина и его стабильность в желчи. Несмотря на приведенные факты, роль аполипопротеинов в патогенезе ЖКБ остается до конца не изученной и спорной. Китайскими учеными проведено изучение полиморфизма гена *XbaI-V100* у больных ЖКБ в сравнении со здоровыми людьми. В результате получены данные, свидетельствующие об имеющейся связи между полиморфизмом изучаемого гена и нарушениями липидного обмена. Эти данные послужили основанием использования этого гена в качестве маркера для повышенного риска развития холестеринового холелитиаза [1, 2, 4, 9, 11].

**Сывороточные факторы.** При исследовании липидов сыворотки крови у больных ЖКБ одни авторы никаких особенностей не находят, другие обнаруживают прямую связь между гиперлипидемией и ЖКБ, третьи – обратную связь между

уровнем общего холестерина и частотой ЖКБ. Доказательства связи гипертриглицеридемии с повышенным риском развития ЖКБ были получены при исследовании в Италии, Индии, Швеции, США и Великобритании. Напротив, липидные показатели крови у американских индейцев, несмотря на более высокую частоту ЖКБ (до 75%), являются более благоприятными, чем у американцев белой расы [2, 11, 13, 14]. Даже при отсутствии единого мнения большинство авторов признают гипертриглицеридемию фактором риска ЖКБ. Липидный профиль у больных ЖКБ характеризуется увеличением уровня общего холестерина за счет холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов очень низкой плотности. Таким образом, желчные камни образуются тогда, когда холестерин желчи не может удерживаться в растворенном состоянии. Это наблюдается при увеличении количества секретируемого холестерина. Нарушение равновесия между факторами, активирующими и подавляющими осаждение холестерина в желчи, создает условия для кристаллизации холестерина и образования камней [2, 3, 5].

**Патогенез образования желчных камней.** Образование холестериновых камней связывают с комплексом следующих факторов: перенасыщение желчи холестерином (ХС), осаждение моногидрата ХС в виде кристаллов, нарушение эвакуаторной функции желчного пузыря. Перенасыщение желчи холестерином происходит в результате нарушения сложных биохимических процессов, главными из которых являются усиление активности гидрокси-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы, приводящей к увеличению синтеза ХС или снижение активности холестерин-7-альфа-гидроксилазы, приводящей к уменьшению синтеза желчных кислот. Нарушение работы этих ферментов приводит к избытку ХС и недостатку желчных кислот. ХС не растворим в воде, в норме находится в желчи в растворенном состоянии в виде смешанных водорастворимых мицелл, которые состоят из желчных кислот и фосфолипидов. Смешанные мицеллы способны удерживать ХС в стабильном состоянии. Такое состояние характеризуется низким индексом насыщения холестерином, которое рассчитывается из соотношения ХС, желчных кислот и фосфолипидов. При высоком индексе насыщения ХС, который может быть при перенасыщении желчи ХС, либо при снижении концентрации желчных кислот, весь ХС не может транспортироваться в виде смешанных мицелл. Его избыток переносится в фосфолипидных пузырьках, которые являются нестабильными, легко агрегируются и такая желчь называется литогенной. При этом образуются крупные многослойные пузырьки, из которых осаждаются кристаллы моногидрата холестерина, создавая основу для формирования билиарного сладжа, в состав которого могут входить билирубинат кальция, карбонат и фосфат кальция, муцин-гликопротеиновый гель. При сохранении условий, поддерживающих процессы литогенеза, со временем формируются желчные камни. Необходимо отметить, что перенасыщение желчи не является единственным звеном патогенеза. Желчь часто бывает перенасыщена ХС и при отсутствии холестериновых камней [2, 5, 6, 9, 11].

Сладж – желчная «замазка», состоящая из смеси муцина, кристаллов холестерина и билирубината кальция, которая рассматривалась в качестве безопасного образования, связанного с нарушением опорожнения желчного пузыря, особенно при парентеральном питании или во время беременности. Долгое время сладж рассматривался в качестве начальной стадии развития ЖКБ. Однако при детальном изучении выяснилось, что это не так. Лишь у 30% обследованных лиц в последующем из сладжа возможно образование желчных камней. У 60% женщин после родов выявляется сладж, при этом у 20% из них сладж сохраняется и лишь у 20% этих женщин образуются камни, что связано с растворимостью холестерина в желчи, которая зависит от молярных концентраций холестерина. У остальных больных сладж исчезает самопроизвольно, без последующего образования камней в желчном пузыре или протоках. Очевидно, сладж можно рассматривать лишь в качестве возможного, но не обязательного фактора риска развития ЖКБ. Для возникновения сладжа и последующего его существования и/или образования камней желчного пузыря необходимо воздействие и других, возможно постоянно действующих патологических факторов, отсутствие которых или их недостаток – одна из причин разрушения сладжа [9, 10, 12].



Важным этапом образования камней в перенасыщенной холестерином желчи является нуклеация – конденсационный и агрегационный процесс, при котором в желчи образуются все увеличивающиеся кристаллы моногидрата холестерина. В литогенной желчи повышена концентрация белка. К белкам, ускоряющим осаждение (пронуклеаторам) относят муцин желчного пузыря, кислый  $\alpha_1$  – гликопротеин, иммуноглобулин и фосфолипаза С. Муцин-гликопротеиновый гель, плотно прилегающий к слизистой желчного пузыря, захватывает микрочастицы холестерина и слипшиеся везикулы, перенасыщенные холестерином, представляющие собой суспензию жидких кристаллов. К факторам, замедляющим осаждение (ингибиторам) относят аполипопротеиды А1 и А2 и гликопротеиды с молекулярной массой 120 кДа. Своеобразную цементирующую роль в этом процессе играют соли кальция. Карбонат кальция, билирубинат кальция и фосфат кальция могут также служить начальными ядрами для кристаллизации холестерина. Урсодезоксихолевая кислота также увеличивает время осаждения, что может быть использовано для профилактики рецидивов ЖКБ [2, 11, 5].

Нарушение функции желчного пузыря. Стенка желчного пузыря непроницаема для билирубина, холестерина, желчных кислот. При сохраненной функции желчного пузыря происходит постоянное опорожнение его содержимого, в том числе билиарного сладжа, способного спровоцировать образование желчных камней. В то же время застой желчи в желчном пузыре при сохраненной концентрационной функции значительно увеличивает риск развития конкрементов. В связи с этим снижение сократительной функции желчного пузыря является одним из ведущих факторов билиарного литогенеза. Сокращение желчного пузыря находится под холинергическим и гуморальным контролем. Холецистокинин, выделенный из тонкой кишки, вызывает сокращение и опорожнение желчного пузыря, усиливает секрецию жидкости и разведение желчи. Атропин снижает сократительную реакцию желчного пузыря на холецистокинин. Из других гормонов, влияющих на желчный пузырь, можно назвать мотилин (стимулятор) и соматостатин (ингибитор). Концепция, согласно которой желчный пузырь опорожняется после еды и затем вновь заполняется между приемами пищи, оказалась упрощенной. Данные УЗИ и скинтиграфии свидетельствуют о непрерывном обновлении желчи благодаря заполнению и опорожнению желчного пузыря. Этот процесс обновления желчи замедлен при заболеваниях желчного пузыря, что вызывает стаз желчи и создает условия для осаждения и кристаллизации холестерина. При нарушенном опорожнении желчного пузыря кристаллы холестерина агрегируют в макроскопические камни. Нарушение опорожнения желчного пузыря, по данным Всемирного конгресса гастроэнтерологов, происходит, возможно, вследствие воспалительного повреждения слизистой оболочки, механической «закупорки» (обструкции) желчного пузыря и автономной денервации. Рассматривая подробнее вышеуказанные факторы, следует отметить у больных ЖКБ важный патогенетический фактор как замедление (увеличение) времени транзита по кишечнику, особенно по двенадцатиперстной кишке. Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) происходит еще до образования камней в желчном пузыре, при этом нарушение моторики ЖКТ коррелирует с ожирением, сахарным диабетом, беременностью, низкокалорийным и парентеральным питанием, гипокинезией желчного пузыря с уменьшением объема выделяемой желчи после еды. Следует отметить, что причиной дуоденостаза могут быть врожденные аномалии развития двенадцатиперстной кишки, экстрадуоденальные заболевания, опухоли внутри кишки, дивертикулиты, пептические язвы, инородные тела и паразиты [2, 6, 9, 10, 11].

Пигментные камни. Пигментными называют камни, содержащие менее 30% холестерина. Различают черные и коричневые камни. Черные пигментные составляют 20-30% от общего числа желчных камней, чаще встречаются в пожилом возрасте, и могут мигрировать в желчные протоки. Состоят они преимущественно из билирубината кальция, фосфата кальция без примесей холестерина. Механизм образования черных камней до конца не изучен, при этом известна роль перенасыщения желчи неконъюгированным билирубином, изменений рН, уровня кальция в желчи, а также избыточной продукции гликопротеина. Образование черных

пигментных камней характерно для хронического гемолиза, например для наследственной сфероцитарной или серповидноклеточной анемии, искусственных сердечных клапанов и сосудистых протезов, всех форм цирроза печени, особенно алкогольного. Коричневые пигментные камни составляют 10-20% от общего числа камней, образующихся в желчном пузыре. Эти камни содержат билирубинат кальция, полимеризованный в меньшей степени, чем в черных пигментных камнях, а также пальмитат и стеарат кальция и холестерин. Их образование связано с инфекцией (кишечная палочка, клостридии, бактероиды). Под влиянием б-глюкуронидазы бактерий происходит деконъюгация диглюкуронида билирубина, в результате осаждается нерастворимый неконъюгированный билирубин. Коричневые пигментные камни образуются выше стриктур (при склерозирующем холангите) или в расширенных участках желчных путей (при болезни Кароли) [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Подводя итог обзора отечественной и зарубежной литературы, следует заметить, что этиопатогенез ЖКБ еще до конца не изучен. Необходимо дальнейшее изучение вопроса о причинах камнеобразования и связанного с этим широко распространенного камненосительства. Последнему придается значение только тогда, когда оно клинически проявляется. Однако еще в 1911 году W. Mayo заметил «безвредный желчный камень – это миф». После длительного латентного периода камни, особенно у лиц пожилого возраста, могут привести к тяжелым осложнениям, которые разрешимы только оперативным путем, проводимого в условиях большого операционного риска. Необходимо продолжить изучение факторов риска, особенно наследственной предрасположенности, и их влияние на течение и исходы желчнокаменной болезни. Очень важным является изучение вопроса о том, почему в одних случаях наличие камней на протяжении многих лет не ведет к возникновению желчнокаменной болезни, а в других случаях способствует ее манифестации. Поэтому дальнейшее детальное изучение просто необходимо, так как лечение осложнений ЖКБ является одной из сложных и окончательно не решенных проблем хирургии. Результатом дальнейших научных исследований должно стать прогнозирование возможных осложнений желчнокаменной болезни и разработка четких алгоритмов борьбы с ними.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (государственный контракт № 16.740.11.0430).

### Список литературы

1. Булдакова, Т.И. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни / Т.И. Булдакова, Н.В. Екимова, Е.В. Игнатъева, В.Б. Лифшиц, С.И.Суятинов // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. - Т.XVI, №3. - С.105- 107.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / В.Т.Ивашкин [и др.]; под ред. В.Т. Ивашкина. - М.: Изд. Дом «М-Вести» 2002.
3. Вахрушев, Я.М. Роль гормонов в развитии желчнокаменной болезни / Я.М.Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. - №2. - С. 57-61.
4. Григорьева, И.Н. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь и панкреатит / И.Н.Григорьева, Т.М. Никитенко, Т.И. Романова и др. // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – №4. – С. 80.-87.
5. Екимова, Н.В. К этиопатогенезу желчнокаменной болезни и холестероза желчного пузыря / Н.В. Екимова, В.Б. Лифшиц, В.Г Субботина и соавт.. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 3,с 337- 341.
6. Желчнокаменная болезнь / С.А. Дадвани [и др.]. – М.: Издат. Дом «Видар-М». 2000.
7. Ильченко, А.А. Желчнокаменная болезнь / А.А.Ильченко. - ООО «Анахарсис», 2004.
8. Лазебник, Л.Б. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы / Л.Б. Лазебник, А.А. Ильченко // Терапевтический архив – 2005. – Т.77, №2. – С.5-9.
9. Майстренко А.И., Стукалов В.В. Холедохолитиаз. СПб., 2000.
10. Назаренко, П. М. Хирургические и эндоскопические методы лечения заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки и их клинико-анатомическое обоснование / П. М. Назаренко, Ю. В. Канищев, Д. П. Назаренко. – Курск : [б. и.], 2005. – 143 с.
11. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / А.Е. Борисов [и др.]; под ред. А.Е. Борисова. – СПб., 2003.



12. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин и [и др.]; под ред. Э. И. Гальперина, П. С. Ветшева. – М. : Видар, 2006. – 561 с.
13. Campbell-Lloyd, A.J. Long-term outcomes after laparoscopic bile duct exploration: a 5-year follow up of 150 consecutive patients / A.J. Campbell-Lloyd, D. J. Martin, Martin I.J. // ANZ J. Surg. - 2008. - Vol. 78 (6). - P. 492-494.
14. Colton, J.B. Quality indicators, including complications, of ERCP in community setting: a prospective study / J.B. Colton, C.C. Curran //Gastrointest.Endosc.-2009. - Vol. 70. (3). - P. 457-467.
15. Joshi, RM. Choledocholithiasis: endotherapy versus surgery / RM Joshi, TS Shetty, DR Adhikari, R Singh, SV Prabhu, SR Hanamshetti // Int Surg. – 2010. – Apr-Jun; 95(2) :95-9.
16. Yasuda, I. Management of the bile duct stone: current situation in Japan / I. Yasuda // Dig Endosc. – 2010 Jul;22 Suppl 1:S76-8.

## MODERN VIEW ON ETIOPATHOGENESIS OF CHOLELITHIASIS

I.P. PARFENOV  
M.A. ZORBASOV  
A.L. YAROSH  
A.A. KARPACHEV  
A.V. SOLOSHENKO

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: parfenovbokb@mail.ru**

The overview is devoted the data of of Russian and foreign literature about the problem of etiopathogenesis of cholelithiasis. Modern view on etiology and pathogenesis of cholelithiasis, processes of bile production and bile allocation are described. Risk factors of biliary-calculus disease and mechanisms of lithiasis are performed.

Key words:cholelithiasis, cholesterin, blood lipids, micelles, lithogenous bile.



## К ВОПРОСУ УЧЕНИЯ О КОНСТИТУЦИИ ЧЕЛОВЕКА

**Н.Н. КЛАК**  
**Н.С. ГОРБУНОВ**  
**П.А. САМОТЕСОВ**  
**Ю.А. ШЕХОВЦОВА**

*Красноярский государственный  
медицинский университет  
имени профессора  
В.Ф. Войно-Ясенецкого*

*e-mail: nat.klak@rambler.ru*

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по основным вопросам, касающимся учения о конституции. Освещены проблемы, связанные с большим разнообразием и в то же время отсутствием единой терминологии в рассматриваемой области научных знаний. Продемонстрированы значение и актуальность определения типа телосложения в практике лечащего врача, а также важность применения антропометрических методов исследования в медицине. Рассмотрен вопрос создания новых универсальных методов соматотипирования, направленных на решение проблемы разобщенности и отсутствия единого представления о типе телосложения человека.

Ключевые слова: конституция, антропометрия, телосложение.

Вопрос учения о конституции человека является одним из основополагающих в медицинской антропологии и действительно представляет собой проблему, существующую с давних времен. Несмотря на многочисленные исследования в сфере познания природы человека, общепринятая теория и классификация конституций до сих пор отсутствуют.

Учение о конституции зародилось в глубокой древности, впервые это понятие было отражено в трудах Гиппократов, который считал, что тип конституции присущ человеку от рождения и остается неизменным в течение всей жизни. На протяжении столетий каждая эпоха вкладывала в основу определения конституции доступные ее времени высказывания и представления. Многообразие подходов, сложившихся в ходе развития конституциологии, нашло свое отражение во множестве оценок, трактовок, определений конституции, что отражает набравшую сложность проблем, стоящих перед наукой о человеке. Поэтому когда мы говорим о «конституции», всегда приходится делать оговорку – какой смысл мы вкладываем в это понятие.

По мнению Э.Г. Мартиросова под конституцией понимается совокупность наиболее существенных индивидуальных особенностей и свойств, закрепленных в наследственном аппарате и определяющих специфичность реакций всего организма на факторы внешней среды [16]. П.Д. Горизонтов и М.Я. Майзелис определяли конституцию как «состояние организма и его реактивные способности, сложившиеся в процессе взаимодействия с окружающей средой на основании наследственных и приобретенных свойств» [19]. Б.А. Никитюк считал, что внутренним содержанием конституции человека является реактивность его организма, конституция может быть определена как сочетание свойств телесности, психодинамики и иных характеристик, отражающее состояние реактивности [20].

Учитывая существующее обилие определений и отсутствие среди специалистов единого мнения о конституции человека, принято выделять несколько подходов к решению данной проблемы. Одно из направлений в изучении конституции было разработано российским антропологом В.В. Бунаком. С его точки зрения необходимо различать два вида конституции: санитарную и функциональную. При этом в санитарной учитываются структурно-механические свойства организма, которые обусловлены в первую очередь взаимоотношением трех параметров: длины тела, обхвата груди и массы тела. Под функциональной конституцией принято понимать особенности телосложения, которые непосредственно связаны со специфическими биохимическими особенностями жизнедеятельности организма, а главное с углеводно-жировым и водно-солевым обменом. Поэтому основными характеристиками функциональной конституции можно считать степень развития мускулатуры и жировотложение [33].

Другие специалисты предложили выделять в качестве двух самостоятельных понятий общую и частную конституцию. Первые шаги в этом направлении совершил М.В. Черноруцкий еще в 1925 году, он считал необходимым отличать конституцию



общую, свойственную всему организму как целому, от конституции частной - конституции отдельных систем, органов и клеток. В.М. Русалов также предложил различать общую и частную конституции. По его мнению общая конституция реализуется в пределах генотипа и представляет собой общее, суммарное свойство организма реагировать определенным образом на внешние средовые воздействия, не нарушая при этом пределов связи всех признаков организма как целого [22]. Общая конституция является интегральным понятием для совокупности относительно стабильных в период жизни человека его соматопсихобиологических характеристик, сложившихся в ходе фило- и онтогенеза, которые на уровне целостности обеспечивают генетически детерминированный способ реагирования в ответ на экзогенные и эндогенные изменения [12].

Частные конституции трактуют как фенотипическое проявление генетического кода в пределах организма, психической сферы человека, отдельной анатомо-физиологической системы, органа и ткани. При этом частные конституции реализуются в пределах какого-либо уровня, так соматотип является частной соматической конституцией, тип темперамента – это частная психодинамическая конституция, тип нервной системы – частная нейродинамическая конституция, группа крови - частная серологическая конституция, пальцевый дерматоглиф является проявлением частной дерматоглифической конституции. Все разноуровневые типы сосуществуют друг с другом в определенных соотношениях, что было отмечено еще Э. Кречмером и У. Шелдоном [22]. То, что общая и частная конституция неразрывно связаны между собой не вызывает особого сомнения, а вот поиск связей между разными частными конституциями ведется уже давно и на сегодняшний день представляет особый интерес, в первую очередь, для антропологов и клиницистов.

До настоящего времени остается не решенной проблема выработки классификационных критериев для определения конституционального типа человека, которые отражали бы весь набор частных признаков конституции – от особенностей внешнего строения тела человека до клеточных и молекулярных структур его организма. Найти такого рода критерии пытаются многие ученые, одним из них является Б.Н. Никитюк, предложивший свою концепцию оценки конституциональных типов. К критериям определения типа конституции автор предлагает помимо телосложения включать пальцевые дерматоглифы, показатели энергетического обмена, развитие скелетной мускулатуры, особенности функционирования органов эндокринной системы и многое другое [13]. Указанные критерии в своей совокупности способны отражать всю биологическую сущность организма человека.

В современной литературе накоплено достаточное количество фактов, которые свидетельствуют о конституциональной обусловленности параметров жизнедеятельности организма человека на разных уровнях. Такого рода данные представляют особую ценность в клинической практике врача. Так, Е.А. Лисняк, обследовав женщин с ревматоидным артритом, выявила, что максимальная выраженность патологического процесса в костной ткани и высокая степень функциональной недостаточности характерны для конкретных типов конституции [15].

О.В. Сырова с соавт. с помощью ультразвукового сканирования исследовали изменчивость размеров и формы матки и яичников у девушек. Как оказалось, изучаемые показатели характеризовались неодинаковой вариабельностью среди представительниц разных конституциональных типов. Выявленные особенности авторы предлагают учитывать при выполнении функциональных методов обследования органов женского таза [32].

О.М. Ковшик, изучая конституциональные особенности женщин, страдающих первичной открытоугольной глаукомой, выявили преобладание среди больных мегалосомной конституции и повышенного индекса Кетле, свидетельствующего об ожирении. Таким образом, развитие и течение глаукоматозного процесса в определенной степени обусловлено конституциональными особенностями больного [11].

Л.В. Куперизучила особенности строения белой линии живота. Оказалось, наиболее часто рецидив послеоперационной вентральной грыжи возникает у людей с расширяющейся вверх формой живота, для которой характерны наибольшая высота, длина и ширина белой линии. Данные особенности могут быть учтены при выборе

методов оперативного вмешательства и разработке реабилитационных мероприятий у определенного контингента больных [14].

Одним из важных и доступных факторов, обуславливающих возможность изучения конституции, является антропометрия. Антропометрические методы исследования дают возможность увязать внешние параметры тела человека с особенностями строения внутренних органов, их функцией и метаболизмом в норме и при различной патологии [3]. Так, антропометрические исследования Н.В. El-Segaretal. показали наличие положительной корреляции между повышенным внутрижелудочным давлением, окружностью талии и индексом массы тела: тучность способствует повышению внутрибрюшного давления, следствием этого является повышение внутрижелудочного давления и увеличение риска возникновения гастроэзофагеального рефлюкса [35].

Данные измерения компонентного состава тела лежат в основе прогноза риска смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях [10].

Изменение динамики массы тела, соотношение нарастания мышечной, жировой массы и других антропометрических характеристик в младенчестве может служить показателем вероятности развития ожирения уже в детском и подростковом возрасте [38].

Антропометрические показатели являются критериями отбора спортсменов для профессионального спорта [36]. Как отмечает С. Sanchez-Munoz, от антропометрических параметров верхних и нижних конечностей может зависеть стиль игры в большом теннисе [39].

Разработан способ определения соматометрических параметров тела человека по его отдельным частям. Данная методика представляет особую ценность в судебной медицине при экспертизе расчлененных трупов, а также при чрезвычайных ситуациях с массовыми человеческими жертвами [8]. По данным С. Pelin измерение крестцово-копчикового сегмента может быть использовано для прогнозирования высоты тела человека [37].

В ортопедической косметологии измерительные данные голеней используются для определения обоснованных показаний к увеличению длины тела за счет удлинения нижних конечностей [2].

Наиболее ярким и очевидным проявлением конституции является соматотип, представляя собой некий «портрет» протекающих в организме человека обменных процессов, он, в определенной мере, способен отражать его предрасположенность к той или иной патологии [3]. По определению Н.А. Корнетова, «соматотип является внешней, наиболее доступной исследованию, относительно устойчивой и генетически обусловленной подсистемой общей конституции и в целом отражает основные особенности динамики онтогенеза, метаболизма, общей реактивности организма и биотипологию личности» [4].

В настоящее время использование антропометрических методов исследования и соматотипирования в клинической практике является актуальным медико-социальным направлением, которое позволяет, в той или иной степени, определять характер течения и прогноз исхода заболевания, а в дальнейшем - рационально планировать реабилитационные мероприятия [1]. Являясь внешним проявлением общей конституции, соматотип несет в себе огромный потенциал, который можно реализовать в самых разных направлениях.

Так, обследование больных сифилисом выявило возможность влияния соматотипа человека на течение сифилиса, частоту развития серорезистентности, поражение нервной системы и внутренних органов [30].

При обследовании больных атопическим дерматитом было выявлено, что тяжесть кожных изменений при данном заболевании связана с соматотипом больного. Кроме этого, выраженность проявления дисплазии соединительной ткани достоверно коррелирует с тяжестью течения атопического дерматита и типом телосложения больного [28].

Н.С. Горбунов с соавт. изучали особенности морфологии желудка у мужчин. Авторами было установлено, что особенности внешнего и внутреннего строения желудка зависят от формы органа, формы живота и типа телосложения. При этом знание варианта строения, формы желудка, формы живота и типа телосложения дает



возможность осуществлять адекватную топическую диагностику, распознавать отличное от нормы состояние органа и формировать группы риска по язвенной и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [5].

Антропометрическое обследование детей, страдающих эпилепсией, позволило выявить соматотипологические особенности при данной патологии. Полученные результаты послужат основанием для создания скрининг-программ и прогнозирования заболевания и его динамики [23].

Изучены особенности строения гортани и голосовых связок в зависимости от типа телосложения. Результаты исследования делают возможным индивидуализацию оперативных доступов к гортани пациентов с разными соматотипами [31].

Е.А. Непомнящая с соавт. выявила особенности течения гиперурикемии у мужчин, страдающих подагрой, с разными типами телосложения. Авторами установлена разная встречаемость типов подагры среди больных в зависимости от соматотипа. Так, например, у обследованных больных преобладал почечный тип подагры, который чаще всего диагностировался у пациентов брюшного соматотипа [17].

Актуальным является изучение особенностей опорно-двигательного аппарата у людей с разными соматотипами. В вертеброневрологии найдена зависимость форм и размеров позвоночника, а также особенностей связочного аппарата поясничного отдела от типа телосложения и возраста. Полученные результаты могут быть применены в вертебрологической практике при проведении диагностических и хирургических вмешательств на позвоночнике у людей с разными соматотипами [34]. Е.Г. Зуева с соавт. исследовали мужчин с различными проявлениями деформаций позвоночника, клинические проявления и характер течения которых значительно отличается у больных с разными типами телосложения [9].

В урологической практике процедура соматотипирования также имеет определенный смысл. О.В. Основин с соавт. исследовали больных с уролитиазом, в результате была выявлена взаимосвязь типа телосложения с локализацией и химическим составом камней, а также установлена вероятность развития разного рода осложнений после проведения дистанционной литотрипсии [24].

Изучены особенности строения уретры и шейки мочевого пузыря у женщин с разными типами телосложения. Это исследование позволило сделать еще один шаг к решению проблемы патогенеза, лечения и профилактики хронического недержания мочи у женщин [26].

Установлена типовая анатомия брыжейки и артериального русла тонкой и сигмовидной кишки у мужчин разных типов телосложения, что дает возможность разрабатывать новую, более рациональную хирургическую тактику при оперативных вмешательствах на данных органах у пациентов с разными соматотипами [27].

С.Н. Деревцова выявила, что восстановление произвольных движений верхней конечности в реабилитационном периоде больных, перенесших инсульт, имеет зависимость от соматотипа и пропорциональности телосложения [6].

Л.В. Синдеева исследовала влияние методов физического воспитания на формирование соматотипа у воспитанников дошкольных учреждений. В ходе исследования было установлено, что использование кинезиологических методик физического воспитания способствуют развитию телосложения ребенка по пикническому типу [29].

Несмотря на активное и широкое применение практики соматотипирования специалистами разных областей, большое количество вопросов, связанных с данным разделом конституциологии остаются не решенными. Попытки классифицировать человечество по строению тела, особенностям поведения, либо предрасположенности к тем или иным заболеваниям восходит к глубокой древности Гиппократу. Он впервые попытался связать конституциональные особенности, телосложение людей с их предрасположенностью к определенным заболеваниям [18]. За всю историю конституциологии возникло множество схем определения соматического типа человека, в основе которых заложены разные принципы – особенности внешних признаков, количественные различия в содержании мышечной, жировой и костной тканей, различные варианты пропорциональности телосложения. Наиболее распространенной в нашей стране является схема соматотипирования В.П. Чтецова, которая основана на учете аб-

солютного содержания жирового и костного компонента массы тела, а также абсолютной величины некоторых антропометрических признаков.

Широко используется индексная оценка L. Rees, H.J. Eishenck, предусматривающая определение соотношения показателей роста и поперечного диаметра грудной клетки, по данной методике преимущественно учитывается развитие костного компонента тела.

В методе определения соматотипа по В.М. Черноруцкому учитывается масса, длина тела и окружность грудной клетки, эта схема также является актуальной на сегодняшний день.

Но не смотря на обилие методик определения типов телосложения, в настоящее время активно осуществляется поиск новых универсальных методов определения соматических типов, которые были бы применимы для любого возраста и пола и выполнялись с применением минимального количества измерений. Так, Б.А. Никитюк и А.И. Козлов в 1990 году разработали новую технику соматотипирования, в основе которой лежит измерение ширины плеч и относительной толщины четырех кожно-жировых складок, характеризующих топографию подкожно-жировой клетчатки[21].

В 1990 году А.В. Шалауровым была предложена модификация схемы В.П. Чтецова, ориентированная на оценку не абсолютного количества компонентов состава тела, а относительного содержания костной, мышечной и жировой тканей организма.

При изучении морфофункциональных показателей физического развития мужчин Красноярского края, В.П. Ефремовой с соавт. был разработан скрининговый метод соматотипической диагностики мужчин, который требует измерения всего пяти параметров тела (длина и масса тела, жировая складка спины, обхват предплечья и запястья) [7].

Н.И. Порошина предложила схему соматотипирования женщин по В.П. Чтецову с использованием минимального объема исходных антропометрических данных (масса, длина тела и обхват запястья), которая, как считают авторы, может широко применяться в качестве экспресс - диагностики соматотипа женщин[25].

Таким образом, вопрос о создании универсального метода соматотипирования остается открытым. Ученые то и дело совершают уверенные шаги в направлении решения этой проблемы, и при этом необходимо отдать им должное, ведь каждое из этих исследований вносит огромный вклад в учение о конституции и делает нас ближе к истине.

В доказательство важности изучения вопросов конституциологии, поиска связей между частными конституциями в пределах общей можно привести большое количество примеров. Научная потребность в изучении структуры и значимости этих связей определяет актуальность и востребованность проводимых в этой области исследований. Неиссякаемый интерес ученых к изучению проблемы конституции обусловлен возможностью создания новых перспективных методов изучения деятельности организма, его реакции на воздействие различных факторов, диагностики, прогнозирования течения и исхода разного рода патологических процессов. Эти новые методы должны прийти на помощь уже существующим прогрессивным технологиям и укрепить силы человека в борьбе за собственное физическое и духовное благосостояние.

### Список литературы

1. Баландина, И.А. Антропометрическая характеристика мужчин Пермского края / И.А. Баландина, А.В. Быков, П.А. Гаряев // Морфологические ведомости. – 2008. - № 3-4. - С. 105-107.
2. Баринов, А.С. Новые возможности ортопедической косметологии /А.С. Баринов, А.А. Воробьев, В.В.Шатов // Вопр. реконструктивной и пластической хирургии. – 2009. - № 4. – С. 19-23.
3. Буканаева, Н.С. Конституциональные особенности больных с алиментарно-зависимой патологией / Н.С.Буканаева, Д.Б. Никитюк // Морфологические ведомости. – 2008. - № 1-2. - С. 145-146.
4. Гладкая, В.С. Оценка течения беременности и родов с учетом конституциональных особенностей женщин /В.С. Гладкая, Л.И. Вериги, А.Т. Егорова // Морфологические ведомости. – 2008. - № 3-4. - С. 111-117.
5. Горбунов, Н.С. Морфология желудка / Н.С. Горбунов, Э.В. Каспаров, В.В. Цуканов. – Красноярск:Изд-во КГМА, 2004. – 124 с.



6. Деревцова, С.Н. Восстановление произвольных движений верхней конечности у мужчин и женщин, перенесших инсульт, в зависимости от соматотипа и пропорциональности телосложения / С.Н.Деревцова // Морфологические ведомости. – 2008. - № 1-2. - С. 149-151.
7. Ефремова, В.П. К вопросу о соматической диагностике взрослого населения / В.П.Ефремова // Актуальные вопросы интегративной антропологии: матер.конф. – Красноярск, 2001. - Т. 1. - С. 25-30.
8. Звягин, В.Н. Прогнозирование основных соматических характеристик человека при экспертизе отдельных расчлененных частей тела / В.Н.Звягин, М.А. Григорьева // Суд.-мед. экспертиза. – 2006. – № 2. – С. 20-24.
9. Зуева, Е.Г. Клинико-конституциональные подходы в оценке развития деформации позвоночника / Е.Г.Зуева, Е.В.Кудряшов, Е.Н. Дергоусова // Морфология. – 2008. - № 3. - С. 47.
10. Кисляк, О.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии болезней, связанных с атеросклерозом / О.А.Кисляк, Н.В.Малышева, Н.Н. Чиркова // Клинич. геронтология. – 2008. - № 3. - С. 3-11.
11. Ковшик, О.М. Особенности конституции женщин, страдающих первичной открытоугольной глаукомой / О.М.Ковшик, К.К. Шведель // Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр. – Красноярск, 2008. - Вып. 7. - С. 42-46.
12. Корнетов, Н.А. Клиническая антропология – методологическая основа целостного подхода в медицине / Н.А. Корнетов // Актуальные вопросы интегративной антропологии: матер.конф. – Красноярск, 2001. - Т. 1. - С. 36-44.
13. Кузьменко, Л.Г. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах / Л.Г. Кузьменко // Педиатрия. – 2005. - № 5. - С. 76-82.
14. Купер, Л.В. Конституциональные особенности строения белой линии живота / Л.В. Купер // Актуальные вопросы медицины и новые технологии: сб. науч. ст. – Красноярск, 2004. - С. 152-154.
15. Лисняк, Е.А. Частота выявления рентгенологических стадий и степеней функциональной недостаточности у женщин с ревматоидным артритом различных конституций и типов телосложения / Е.А. Лисняк // Актуальные пробл. морфологии: сб. науч. тр. – Красноярск, 2008. – Вып. 7. – С. 64-66.
16. Мартиросов, Э.Г. Взаимообусловленность психических и соматических особенностей человека / Э.Г. Мартиросов // Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр. – Красноярск, 2008. - Вып. 7. - С. 69-79.
17. Непомнящая, Е.А. Особенности пуринового обмена при подагре у мужчин различных соматотипов / Е.А.Непомнящая, М.М. Петрова, Н.А. Рыжкова // Актуальные вопр. медицины и новые технологии: сб. науч. ст. – Красноярск, 2004. - С. 205-208.
18. Неудахин, Е.В. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах / Е.В.Неудахин, В.В. Чемоданов // Педиатрия. – 2005. - № 5. - С. 60-67.
19. Николаев, В.Г. Методы изучения изменчивости морфофункционального статуса человека в отечественной биомедицинской антропологии / В.Г. Николаев // Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. ст. – Красноярск, 2008. - Вып. 7. - С.89-93.
20. Никитюк, Б.А. Интегративная биомедицинская антропология / Б.А. Никитюк, Н.А. Корнетов. – Томск:Изд-во Том. ун-та., 1998. – 182 с.
21. Никитюк, Б.А. Новая техника соматотипирования / Б.А.Никитюк, А.И.Козлов // Новости спортивной и медицинской антропологии: ежекварт. науч.-информ. сб.– М., 1990. - Вып. 3. - С. 121-141.
22. Никитюк, Б.А. Психологическая антропология как пограничная область антропологии и психологии / Б.А. Никитюк // Новости спортивной и медицинской антропологии: ежекварт. науч.-информ. сб.– М., 1990. - Вып. 4. - С. 11-43.
23. Осипов, Д.П. Соматотипологические особенности детей 3-15 лет, страдающих эпилепсией / Д.П. Осипов // Морфология. – 2009. - №4. – С. 109.
24. Основин, О.В. Особенности течения уролитиаза и дистанционной литотрипсии у мужчин различных типов телосложения: автореф. дис. ... канд. мед.наук / О.В.Основин.- Саратов, 2008. – 21 с.
25. Порошина, Н.И. Анатомо-антропологическая характеристика женщин при эндокринной форме бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Н.И.Порошина. - Новосибирск, 2000. – 22 с.
26. Русских, А.Н. Конституциональные особенности строения уретры и шейки мочевого пузыря у женщин / А.Н.Русских, П.А.Самотесов, Н.С. Горбунов // Сиб. мед.журн. – 2010. - №1. - С. 68-72.
27. Самотесов, П.А. Вариантная анатомия брыжейки и артериального русла тонкой и сигмовидной кишок человека / П.А.Самотесов, П.Г.Шнякин, А.Ф. Макаров // Морфологические ведомости – 2009. - № 3. - С. 123-125.

28. Свечникова, Н.Н. Соматотипы и дисплазия соединительной ткани у больных атопическим дерматитом / Н.Н.Свечникова, В.А.Шкурупий, Н.Г.Лузгина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2003. - № 1. - С. 28-30.
29. Синдеева, Л.В. К вопросу о формировании соматотипа человека / Л.В. Синдеева // Морфология. – 2006. - № 4. - С. 112.
30. Сифилис и конституция человека: новый взгляд на старую проблему/ А.Н. Смыкова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. - № 2. – С. 65-69.
31. Старостина, С.В. Стереотопометрия голосовых складок у взрослых людей различного пола и типа телосложения / С.В. Старостина // Морфология. – 2009. - №4. – С. 131.
32. Сырова, О.В. Размерные характеристики и формы матки и яичников у девушек 17-19 лет различных типов телосложения по данным ультразвукового исследования / О.В.Сырова, В.Н. Николенко, В.С. Сперанский // Актуальные пробл. морфологии: сб. науч. тр. – Красноярск, 2008. - Вып. 7. - С.117-120.
33. Хомутов, А.Е. Антропология / А.Е. Хомутов. - Ростов н/Д: Феникс, 2004. – 384 с.
34. Шатохин, Н.В. Коррелятивные взаимоотношения продольных связок поясничного отдела позвоночника человека в некоторых возрастных группах / Н.В. Шатохин, А.А. Родионов // Морфология. – 2004. - № 4. - С. 141.
35. Anthropometric correlates of intragastric pressure / H.B.El-Serag [et al.] //Scand. J. Gastroenterol. –2006. - № 8. -P. 887-891.
36. Anthropometric dimensions of male powerlifters of varying body mass/ J.W.Keogh [et al.]// J. Sports Sci.–2007. - № 12. - P. 1365-1376.
37. Body height estimation based on dimensions of sacral and coccygeal vertebrae/ C.Pelin [et al.] // J. Forensic Sci.–2005. - № 2. –P. 294-297.
38. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model / S. Chomtho [et al.]//Am. J. Clin. Nutr. – 2008. - № 6. - P. 1776-1784.
39. Sanchez-Munoz C., Sanz D., Zabala M. Anthropometric characteristics, body composition and somatotype of elite junior tennis players //Br. J. Sports Med. – 2007. –Vol.41. - P. 793-799.

## TO THE ISSUE OF THE STUDY OF HUMAN CONSTITUTION

N.N. KLAK  
N.S. GORBUNOV  
P.A. SAMOTESOV  
YU.A. SHEHOVTSOVA

**Krasnoyarsk State Medical  
University named after  
prof. V.F. Voyno-Yasenetsky**

**e-mail: nat.klak@rambler.ru**

The analysis of the native and foreign literature on the basic questions concerning the doctrine about the constitution was made. The problems connected to the big variety and at the same time by absence of uniform terminology in considered area of scientific knowledge are covered. Value and urgency of definition such as a constitution in practice of the attending physician, and also importance of application of anthropometrical methods of research in medicine are shown. The question of creation of new universal methods somatotyping, directed on the decision of a problem of dissociation and absence of uniform representation on type of a constitution of the person is considered.

Key words: constitution, anthropometry, body dimensions.



## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

**И.П. ПАРФЕНОВ**  
**В.А. БЕЛОУСОВ**  
**А.Л. ЯРОШ**  
**А.А. КАРПАЧЕВ**  
**А.В. СОЛОШЕНКО**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: parfenovbokb@mail.ru*

В работе изложены современные (в т.ч. молекулярные) представления о патогенезе острого панкреатита. Особая роль при этом отведена медиаторам воспаления – про- и противовоспалительным цитокинам. Показан их определяющий вклад в развитии синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности – ключевых звеньев патогенеза острого панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, цитокины, цитокиновый «каскад», синдром системного воспалительного ответа, синдром компенсаторного противовоспалительного ответа, синдром полиорганной недостаточности.

Острый панкреатит (ОП) сегодня, несмотря на достигнутые за последние годы успехи в диагностике и лечении, является одной из основных проблем абдоминальной хирургии, актуальной социальной и экономической проблемой. В последнее время во всем мире заболеваемость ОП имеет неуклонную тенденцию к росту, достигая от 20 до 80 случаев на 100 000 человек в год [11, 13, 14]. В развитых странах официальные цифры заболеваемости населения острым панкреатитом варьируют в достаточно широких пределах: от 2 до 80 человек на 100 тыс. населения, что обусловлено демографически и этническими особенностями страны, а так же уровнем экономического и социального развития регионов [18, 23].

Общая летальность при остром панкреатите составляет от 2,9 до 20%, и имеет слабую тенденцию к снижению [4, 5, 11]. Летальность при панкреонекрозе, несмотря на разработку и внедрение новых методов лечения, остаётся стабильно высокой и достигает при тяжёлых осложнённых формах 85% [13, 14, 18].

Существующие многочисленные теории этиопатогенеза острогипанкреатита на протяжении более 100 лет не претерпели существенных изменений [6-8, 10-16, 18, 23]. Сам факт существования множества теорий, подвергнутых в той или иной степени критике, говорит о неоднозначности суждений и определенной сложности в установлении причин острого панкреатита.

Данные современных публикаций указывают на то, что, наряду с многообразием причин возникновения, патогенетические механизмы развития острого панкреатита протекают однотипно, в три фазы [1, 11, 13]:

- 1) повреждение тканей активированными панкреатическими ферментами;
- 2) экссудация с развитием асептического парапанкреатита, которая предопределяет выраженность синдрома эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности (ПОН), иммунодефицита и риск развития инфицированного панкреонекроза;
- 3) собственно, воспалительная реакция.

По современным представлениям, трипсин - это первичный активатор каскада тяжелых патобиохимических реакций, а выраженность патологических реакций объясняется действием интегральной совокупности всех ферментных систем поджелудочной железы (трипсина, химотрипсина, липазы, фосфолипазы А, эластазы, карбокси-пептидазы, коллагеназы и др.) [14].

Активированные ферменты поджелудочной железы выступают в качестве первичных факторов агрессии, оказывая, при этом, как местное, так и системное действие. Фосфолипаза А разрушает мембраны клеток, липаза гидролизует внутриклеточные триглицериды до жирных кислот, которые соединяясь с кальцием, образуют элементы структуры жирового некроза в поджелудочной железе, клетчатке брюшинного пространства и брюшине. Трипсин и химотрипсин осуществляет протеолиз белков тканей, эластаза разрушает стенку сосудов и межтканевые соединительно-тканевые структуры, что приводит к развитию геморрагического некроза. Формирующиеся очаги некробио-



за, некроза с перифокальной демаркационной зоной воспаления в поджелудочной железе (ПЖ), забрюшинной клетчатке первично асептичны [9, 11, 13, 14].

Важным звеном патогенеза ОП является активация трипсином калликреин-кининовой системы с образованием вторичных факторов агрессии - брадикинина, гистамина, серотонина. Именно активация кининов сопровождается увеличением сосудистой проницаемости, нарушением микроциркуляции, формированием отека в зоне ПЖ и забрюшинном пространстве, повышенной экссудацией в брюшную полость [21, 22].

К факторам агрессии третьего порядка, участвующими в патогенезе местной и системной воспалительной реакции, нарушения микроциркуляции и системной гемодинамики, миокардиальной и дыхательной недостаточности, относятся различные медиаторы воспаления (цитокины). Они определяют способность острого панкреатита быстро прогрессировать от лёгкой формы к тяжёлой, угрожающей жизни, развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), что в значительной степени определяет тяжесть ОП [1, 6, 11, 20].

Цитокины - это низкомолекулярные (масса 16—25 кДа) белковые медиаторы, синтезируемые различными клетками организма. В физиологическом состоянии их секреция ничтожно мала, и предназначена для взаимодействия между продуцирующими их клетками и другими медиаторами воспаления. Цитокиновая система включает в себя пять обширных классов, объединенных по доминирующему действию на другие клетки [6, 8, 10, 15, 16]:

- 1) интерлейкины;
- 2) фактор некроза опухоли (ФНО);
- 3) факторы роста и дифференцировки лимфоцитов;
- 4) факторы, стимулирующие рост колоний макрофагов и гранулоцитов;
- 5) факторы, вызывающие рост мезенхимальных клеток.

Деление на группы весьма условно, поскольку для всех цитокинов характерно так называемое плеiotропное действие. Они действуют более чем на одну клетку-мишень, и стимулируют у различных «мишеней» различные процессы (рост, дифференцировку, экспрессию определённых мембранных антигенов) [1, 15, 16]. Спектры биологических активностей цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином. Совокупность цитокинов иммунной системы образует «каскад цитокинов». Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов «первой волны» – ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6, которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИФН- $\gamma$  и др. В свою очередь, цитокины «второй волны» влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток [1, 6, 20].

В последнее время появилось большое количество работ, посвященных изучению патогенеза ОП именно на молекулярном уровне, что является ключом к пониманию этого заболевания [1, 6, 8, 10, 11, 15, 16, 20, 22].

После повреждения клеток ПЖ запускается «каскад» воспалительной реакции, который можно разделить на 3 фазы: локальное воспаление в ПЖ, генерализованный воспалительный ответ и финальная фаза сепсиса. Процесс может самостоятельно купироваться на уровне локальной воспалительной реакции, результатом чего будет развитие легкого течения ОП (отечная форма), при инициации каскада ССВО – развивается панкреонекроз [11, 14, 15].

В развитии панкреонекроза выделяют две стадии заболевания. Первая, начальная, стадия обусловлена формированием системного воспалительного ответа, когда некроз носит стерильный (неинфицированный) характер. У части больных в этих условиях в течение 72 часов развивается панкреатогенный шок и полиорганная недостаточность. Вторая стадия заболевания характеризуется развитием инфекционных осложнений в зонах некроза, и обусловлена активацией синтеза аналогичной первой фазе провоспалительных субстанций. В этот период порочный круг патологических реакций составляет качественно новый этап формирования системной воспалительной реакции в виде септического (инфекционно-токсического) шока и септической полиорганной недостаточности [9, 13, 14].



В связи с бурным развитием молекулярной биологии и иммунологии большое внимание уделяется изучению рецепторов врожденного иммунитета и, в частности, их роли в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний человека, развитии воспаления. При активации этих рецепторов, происходит воздействие на плейотропный ядерный фактор транскрипции (NF-κB). Ядерный фактор NF-κB в цитоплазме интактной клетки находится в неактивной форме, будучи связан с ингибиторными белками. При активации сигнальных путей Toll-подобных рецепторов происходят фосфорилирование и протеолиз белков ингибитора, что позволяет ядерному фактору переместиться в ядро и связаться с определенными участками ДНК. При этом происходит активация рано включающихся в клеточный ответ на стресс гены, такие, как гены цитокинов, молекул адгезии, белковой острой фазы и др.) и резко возрастает синтез данных субстанций [16, 19, 21, 22].

При моделировании ОП доказано, что в ацинарных клетках происходит активация генов ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора активации тромбоцитов (ФАТ) и содержание соответствующих белков в течение нескольких часов в ткани поджелудочной железы резко увеличивается. Вследствие этого происходит миграция нейтрофилов в очаг поражения через стенку посткапиллярных венул. При этом степень лейкоцитарной инфильтрации ПЖ коррелирует с выраженностью ССВО и тяжестью панкреатита [11, 16, 19, 21]. При описании процесса миграции нейтрофилов выделяют 4 стадии:

- 1) лейкоциты приближаются к стенке сосуда и катятся по его поверхности;
- 2) включаются пусковые механизмы активации белков интегринов на поверхности лейкоцитов;
- 3) лейкоциты прочно фиксируются на эндотелии;
- 4) лейкоциты мигрируют в ткань.

Первый этап этого процесса опосредован селектинами - лектиноподобными молекулами адгезии. Эндотелиальные молекулы адгезии E - и P-селектины синтезируются в эндотелиоцитах. Они представляют собой длинные молекулы, обращенные в просвет сосуда, связывающиеся с олигосахаридными рецепторами на поверхности нейтрофилов. Такая конформация позволяет им взаимодействовать с циркулирующими нейтрофилами, что обеспечивает прикрепление лейкоцитов к эндотелиальной выстилке сосуда. Синтез P- и E-селектинов активируется цитокинами, например ИЛ-1в, ФНО. Адгезия лейкоцитов, опосредованная только селектинами, является слабой, а взаимодействие клеточных поверхностей - динамическим: при разрыве связей возможно формирование новых. Если отсутствуют дальнейшие пусковые механизмы либо взаимодействие селектина с углеводными структурами не поддерживается, лейкоциты смываются и уходят с током крови [1, 6, 7, 8, 22, 21].

Слабое связывание лейкоцитов и наличие градиента хемокинов обеспечивает переход от адгезии за счет селектинов к интегриноопосредованной адгезии. Связывание хемокинов с рецептором на лейкоците запускает конформационные изменения лейкоцитарных интегринов, которые взаимодействуют с молекулами межклеточной адгезии сосудистого типа, представляющими собой поверхностный гликопротеид, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов и обеспечивающими прочную фиксацию нейтрофильных лейкоцитов на эпителии и эндотелиальных клетках микрососудов. Это способствует миграции и накоплению лейкоцитов в окружающих тканях. ИЛ-8 является хемокином, привлекающим и активирующим нейтрофильные лейкоциты, усиливает это взаимодействие и стабилизирует адгезию [1, 11, 15, 16].

Задержка лейкоцитов и их прочное прикрепление вызывает изменение цитоскелета: клетка уплощается и «ползет» по поверхности эндотелия в направлении градиента хемокинов. При наличии инфекционного агента роль хемотаксического агента в первую очередь выполняет липосахарид бактерий, в последствии - хемокины, выделяющиеся из активированных нейтрофилов и макрофагов. В итоге лейкоцит мигрирует через просвет между эндотелиальными клетками в ткань. Здесь происходит «респираторный взрыв» с выбросом протеолитических ферментов, свободных радикалов и цитокинов, способных разрушить ткани и микробные тела, а так же вызвать приток новых лейкоцитов, в том числе и моноцитов. Моноциты превращаются в активные макрофаги под действием фактора ингибции миграции макрофагов (ФИММ), которые также вырабатывают большое количество провоспалительных медиаторов и рас-

творимых рецепторных белков, что определяет появление второй волны цитокинов (цитокиновый каскад). Выброс ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ФАТ может активировать лейкоциты в системной циркуляции и эндотелии микроциркуляторного русла печени, легких, селезенки и других органов. Здесь также могут произойти задержка, краевое стояние, миграция и активация лейкоцитов, возникнуть воспалительные инфильтраты и как следствие - очаги повреждений тканей, что клинически проявляется нарушением функции органов вплоть до полиорганной недостаточности [3, 6, 15, 16, 17, 22].

Именно в результате эффектов кининов, цитокинов, хемокинов, фактора активирующего тромбоциты, молекул адгезии и других сигнальных молекул при остром панкреатите в течение 2-3 суток развивается синдром системного воспалительного ответа; при наличии инфекции ССВО проявляется как сепсис [11, 13, 14].

При ОП транслокация эндогенной микрофлоры и эндотоксина грамотрицательных бактерий кишечника происходит в одностипных условиях функциональной (реже морфологической) несостоятельности метаболической и барьерной функции ЖКТ, ретикулоэндотелиальной системы печени и легких [11, 13, 14, 17]. Транслокация эндогенной микрофлоры из желудочно-кишечного тракта в ткани ПЖ и брюшинного пространства является ключевым звеном патогенеза деструктивного панкреатита. Она составляет своеобразное звено между начальной и ранней (доинфекционной), а также последующей и поздней (септической) фазами острого панкреатита. При инфицировании зон панкреонекроза происходит реактивация и репродукция аналогичных первой фазе про- и противовоспалительных медиаторов, триггером которых являются токсины микроорганизмов, колонизирующие зоны некроза. В инфекционную фазу заболевания создается порочный круг патологических реакций. Он становится качественно новым этапом формирования разнообразных инфицированных форм панкреонекроза и системной воспалительной реакции в виде септического шока и полиорганной недостаточности. [1, 2, 4, 13, 15, 18, 22].

Развитие системной воспалительной реакции при ОП является закономерной, но не фатальной реакцией организма на повреждение, ему противодействует система противовоспалительных медиаторов (ИЛ-2, 4, 10, 11, 18, растворимые рецепторы к ФНО и антагонисты рецепторов ИЛ-1 $\beta$ , активация нейтрализации ФНО в печени) – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS - *compensatory antiinflammatory response syndrome*). При сбалансированном течении CARS подавляет системную воспалительную реакцию. В то же время, при чрезмерной выраженности или пролонгированном течении CARS может индуцировать развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, нарушением процесса репарации, утяжелением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, что в совокупности предопределяет летальный исход на поздних этапах гнойно-септического процесса [1, 6, 11, 15, 22].

Таким образом, исходя из современных представлений об этиопатогенезе острого панкреатита, наряду с другими механизмами, роль цитокиновой системы, цитокинов в развитии ССВО, а при наличии инфекции – панкреатогенного сепсиса, полиорганной недостаточности и развитии фатальных исходов течения заболевания является определяющей. Но, несмотря на значительные успехи в изучении проблем ОП, в патогенезе этого заболевания в настоящее время больше вопросов, нежели ответов. Доказана первостепенная роль иммунных механизмов в развитии острого панкреатита, но что является лидирующим - чрезмерная иммунная агрессия или же иммуносупрессия, адаптивный или врожденный механизмы иммунного ответа, остается до сих пор неясным.

Дальнейшее изучение роли цитокинов и других низкомолекулярных медиаторов воспаления в патогенезе ОП является ключом к пониманию развития данного заболевания, возможного раннего прогнозирования течения и исхода заболевания, а так же создания новых способов лечения.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (государственный контракт № 16.740.11.0430).



### Список литературы

1. Агапов, М.А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита/ М.А. Агапов, В.А. Горский//Анналы хирургической гепатологии.- 2009.-том 14,№3.-с.85-90
2. Багненко, С. Ф. Острый панкреатит. Протоколы диагностики и лечения/ С. Ф. Багненко, А.Д. Толстой // Анналы хирургической гепатологии. -2006. том. 11, № 1.- С. 60 – 66.
3. Варганов, М.В. Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита / М.В.Варганов, В.А.Ситников, С.Н. Стяжкина // Анналы хирургической гепатологии. - Том 13. - №3. - 2008г . - С. 216.
4. Волков, А.Н. Оптимизация комплексного консервативного лечения больных острым деструктивным панкреатитом в реактивной фазе, озонотерапией и иммунокоррекцией/ А.Н.Волков, В.В. Ворончихин, А.Г.Дербенев // Анналы хирургической гепатологии. -2008. - Т. 13. -№ 3. -С. 220.
5. Герасимчук, Л. А. Интенсивная терапия больных с острым деструктивным панкреатитом в условиях многопрофильной больницы / Л.А. Герасимчук, В.В.Спас, И.А.Шапель// Медицинские новости. -2005. -№ 7. -С. 64 – 66.
6. Горский, В.А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита/ В.А. Горский, В.А. Индароков, М.А. Агапов, М.В.Хорева, Э.Р. Ованесян // Анналы хирургической гепатологии. -Том 14. -№3. 2009. - стр. 85-91.
7. Горский, В.А. Обоснование включения нестероидных противовоспалительных средств в комплексную терапию острого деструктивного панкреатита / В.А. Горский, Э.Р. Ованесян, В.А. Индароков, М.А. Агапов, П.А. Семенов// *Consillium medicum*, приложение «Хирургия». -№1. -2009 . -С. 47-51.
8. Горский, В.А. Антимедиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита/ В.А.Горский, Л.В.Ковальчук, М.А. Агапов, М.В.Хорева, Э.Р. Ованесян // Хирургия. – 2010. -№3.-С.54-61.
9. Деструктивный панкреатит: доказательные методы диагностики и лечения : метод.рекомендации / В.С. Савельев [и др.]; под ред. В. С. Савельева – М. : РАСХИ, 2008. – 12 с.
10. Иммунокорригирующая терапия с использованием галавита в лечении больных деструктивным панкреатитом / Ю. С. Винник, О. В. Первова, Д. В. Черданцев [и др.]. – Красноярск : Енисей-Знак, 2006. – 35 с.
11. Лечение острого панкреатита и его осложнений / С. В. Иванов, О.И.Охотников, Г.А.Бондарев и др. – Курск : КГМУ, 2005. – 181 с. : ил.
12. Мосоян, С. С. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в ферментативной фазе острого панкреатита / С.С.Мосоян, А.И Шугаев, Е.В. Чуянова // Вестник хирургии им И.И.Грекова. - 2006. -Т. 165. -№ 6. -С. 93.
13. Панкреонекроз: диагностика, прогнозирование и лечение / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, М. Д. Будурова [и др.]. – М. : [б. и.], 2007. – 223 с.
14. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. – М. : Мед.информ. агентств, 2008. – 258 с.
15. Шабанов, В. В. Роль цитокинов и других сигнальных молекул в патогенезе острого панкреатита / В.В.Шабанов// Вестник РАМН. -2003. -№ 9. -С. 44 – 47.
16. Bhatnagar, A. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis / A. Bhatnagar, J. D. Wig, S. Majumdar // ANZ J. Surg. – 2003. – Vol. 73, № 1-2. – P. 59-64.
17. Cheng, S. The role of alveolar macrophage activation in rats with lung injury associated with acute necrotizing pancreatitis / S. Cheng, S. He, J. S. Zhang // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. – 2002. – Vol. 40, № 8. – P. 609-612.
18. Gullo, L. Acute Pancreatitis in five European countries: etiology and mortality / L. Gullo, M. Migliori, A. Olah [et al.] // *Pancreas*. – 2002. – Vol. 24, № 3. – P. 223-227.
19. Нас, S. Influence of molecule CD 11b blockade on the course of acute ceruleine pancreatitis in rats / S. Нас, M. Dobosz, J. Kaczor [et al.] // *Exp. Mol. Pathol*. – 2004. – Vol. 77, № 1. – P. 57-65.
20. Han, X. C. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis / X. C. Han, Y. C. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int*. – 2003. – Vol. 2, № 1. – P. 135-138.
21. Rahman, S.H., Menon Kr.V. Macrophage Migration Inhibitory Factor is an Early Marker of Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis / S.H. Rahman, Kr.V. Menon // *Offic. J. Internat. Hepat. Pancreat. Biliar. Assoc.*2006. V. 8 (Suppl. 2). P. 164.
22. Rau, B. Biochemical Severity Stratification of Acute Pancreatitis: Pathophysiological Aspects and Clinical Implication / B. Rau, H. G. Beger, M. K. Schilling. // *Intensive care medicine: annual update 2004* / ed. J.-L. Vincent. – Berlin ; Heidelberg, 2004. – P. 499-518.
23. Takeda, K. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis / K. Takeda, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg*. – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 42-47.

## THE CONTEMPORARY VIEW ON CYTOKINES ROLE IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE PANCREATITIS

I.P. PARFENOV  
V.A. BELOUSOV  
A.L. YAROSH  
A.A. KARPACHEV  
A.V. SOLOSHENKO

***Belgorod National  
Research University***

***e-mail: parfenovbkb@mail.ru***

The contemporary (including molecular) view on the pathogenesis of acute pancreatitis are stated in the study. The special role is given to the inflammation mediators: proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. The study reveals their determining contribution into the development of the the syndrome of system inflammatory response and the syndrome of multiple organ failure - dominant parts of the pathogenesis of acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, cytokines, cytokine "cascade", the syndrome of system inflammatory response, the syndrome of compensatoryantiphlogisticresponse, the syndrome of multiple organ failure.



УДК 618.2:616.89

## НЕПСИХОТИЧЕСКИЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**В.А. РУЖЕНКОВ**  
**Р.Т. КУЛИЕВ**  
**Н.И. ЖЕРНАКОВА**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru*

На основе анализа литературных данных описывается распространенность и клиническая картина предболезненных и непсихотических психических расстройств при неосложненной беременности и их влияние на течение беременности. Рассматриваются возможности применения психотерапии при лечении беременных с указанными расстройствами, обсуждаются возможности психофармакотерапии.

Ключевые слова: беременность, непсихотические психические расстройства, невротические расстройства, вегето-сосудистая дистония, депрессия.

В последние годы отмечается увеличение числа беременных среди психически больных женщин [9, 21, 54], что связано с ростом психических расстройств в населении, а также возрастает интерес к проблеме психических расстройств, возникающих во время беременности [19]. Литературные данные [20, 29, 32, 51] свидетельствуют, что различные психические нарушения встречаются в 29–80% общего количества родов, а пограничные психические расстройства встречаются у 10,0–79,3% беременных [45, 58]. В свою очередь, при психических расстройствах у беременных отмечается высокая частота осложнений беременности и родов [11], высокий процент кесарева сечения и большая частота патологии новорожденных [35]. Период беременности и послеродовой период общепризнанно считается временем повышенного риска развития психических нарушений, а сама беременность и роды могут стать провоцирующими факторами в развитии уже имеющихся скрытых психических нарушений [51].

Из клинических форм пограничных психических расстройств у беременных преобладает астения (49,2%) и, реже (21,8%) депрессивно-ипохондрические состояния [37]. Среди причин, провоцирующих астению, ведущая роль принадлежит психогенным факторам с психологическим конфликтом в их основе, который зависит от значимости беременности в жизни женщины [32]. Считается, что невротические расстройства являются промежуточным звеном в патогенезе гестоза [37], а наиболее неблагоприятными из них [31] считается астенический и ипохондрический невроз, проявляющийся в раздражительной слабости, ипохондрии, фобиях, повышенной тревожности, астении, выраженной интравертированности и интрапсихической неупорядоченности. По другим данным [31], пограничные психические расстройства (неврозы и «психопатии» – расстройства личности), можно зафиксировать у 56,7% беременных, ранее не обращавшихся за психотерапевтической помощью. (Что касается высокого удельного веса расстройств личности у беременных, с нашей точки зрения, то он не превышает среднестатистические показатели в населении, однако в период беременности в силу эндокринных сдвигов и психоэмоционального напряжения, возможна разной степени декомпенсация личностной патологии, приобретающая клинически очерченные формы). Собственно же клинические проявления неврозов у беременных проявляются, в виде неврастенического, истерического, депрессивного и обсессивно-фобического синдромов [24]. У беременных [29] в 26,2% выявлено состояние психоэмоционального напряжения доклинического уровня, а пограничные психические расстройства отмечались у 29% обследованных. К группе лиц с состоянием пролонгированного эмоционального напряжения были отнесены беременные с наличием психических изменений, уровень которых не достигал общепринятых диагностических критериев и которые расценивались как проявление дезадаптации организма [3]. Женщины жаловались на эмоциональную лабильность, гиперестезию, тревожность, повышенную раздражительность, плаксивость, утомляемость. Указанные донозологические проявления авторы относят к астеническому варианту психодезадаптивных состояний [27].

У психически больных женщин осложнения во время беременности и родов встречаются в 6 раз чаще, чем в общей популяции [43]. Современная психология, изучающая поведение плода и развитие новорожденного, придает большое значение особенностям эмоционального взаимодействия будущей матери с плодом в плане ее готовности к материнству, адекватности психологических установок и реакций [53, 56]. Поэтому важен вопрос о взаимосвязи психических нарушений и специфической патологии беременности, о влиянии пограничной психической патологии на течение беременности, развитие плода, послеродовое состояние матери и ребенка.

Исследование психологических особенностей беременных свидетельствует о наличии компенсированного психовегетативного расстройства при физиологической беременности, проявляющегося снижением настроения, затрудненной психологической адаптацией, эмоциональной неустойчивостью [7]. Существует мнение, что состояние беременности находится на границе нормы и психической патологии [53]. С наступлением беременности многие женщины отмечают изменения в самочувствии, которые соответствуют клиническому проявлению астенического симптомокомплекса – «психосоматической реакцией на беременность» [43], частота которых колеблется от 13,7 до 33,3% [27, 32].

Исследователи донозологических психических нарушений у беременных [18], отмечают, что помимо наличия у них эмоционального или физиологического дискомфорта [5], у здоровых беременных в 73% случаев выявляются донозологические психические изменения, к которым отнесены субкомпенсированный и декомпенсированный типы реагирования на беременность. Субкомпенсированный тип отражал сниженный фон настроения, общее плохое самочувствие, обилие разнообразных жалоб, концентрацию внимания на своем соматическом состоянии, эмоциональную неустойчивость, стремление найти сочувствие окружающих. Декомпенсированный тип проявлял черты характера, ранее протекавшие латентно (ипохондрическая фиксированность, повышенный уровень тревожности, нарушение межличностных отношений, склонность к аффективным вспышкам, социально-психологические трудности в адаптации). Выявлено и доказано влияние фактора донозологических психических изменений у беременных женщин на развитие осложнений гестационного процесса [30]. Осложненное течение беременности и родов у таких женщин наблюдается в 2 раза чаще, чем у женщин без нарушений, а патологические состояния плода и новорожденного встречаются в 3 раза чаще [18].

Клиническое изучение пограничных психических расстройств показало, что наиболее распространенным вариантом (63%) является невротическая реакция [29]. Выделяют собственно гестационные психические нарушения, имеющие в основе своего развития беременность, выступающую в качестве психогении, и невротические реакции, при которых беременность не являлась основным этиологическим фактором, а лишь способствовала развитию заболевания. Главной причиной развития невротической патологии в этих случаях были нарушения семейных взаимоотношений. Неврозоподобные расстройства неспецифического характера, возникшие и обострившиеся в связи с беременностью, отмечены в 23,5% случаев, а лица с декомпенсированными на фоне беременности расстройствами личности составили 2,8% [29].

В генезе непсихотических нарушений ведущее место занимают личностные особенности женщины в сочетании с мотивацией деторождения, уровнем личностной тревожности, особенностями течения беременности и предыдущим акушерским опытом. Отсутствие гармоничных отношений в семье, когда деторождение призвано исправить нарушение этих отношений, приводит к снижению уровня принятия будущего ребенка и косвенно – к развитию невротических расстройств. Преморбидные личностные особенности у беременных с пограничными психическими расстройствами [14] распределяются следующим образом: у 21–28% определялся гармоничный склад личности, акцентуации характера выявлены у 64–71,2% женщин (с преобладанием психастенического, эпилептоидного и шизоидного типов).

До введения критериев МКБ-10, вегетативные расстройства рассматривались либо как отдельное заболевание – вегето-сосудистая (или нейроциркуляторная) дистония (ВСД, НЦД), либо в рамках синдромов при различных формах психопатологии. При психиатрической оценке вегетосоматические нарушения в современной



литературе описываются как наиболее частая «маска» психической патологии, которая представлена преимущественно стертыми атипичными аффективными симптомокомплексами, чаще депрессивного круга, реже – маниакального, а также синдромами невротического типа и личностными нарушениями [12, 25, 26]. В акушерстве проблема НЦД сохраняет свою актуальность, так как это патологическое состояние вызывает серьезные осложнения беременности, родов, послеродового периода, приводит к увеличению перинатальной смертности и отрицательно влияет на дальнейшее психическое развитие ребенка [6]. В последние годы частота случаев НЦД у беременных увеличилась более чем в 3 раза и составила 19,8% заболеваний внутренних органов [15]. Другие авторы также указывают на наличие связи между вегетативными расстройствами, эмоциональными состояниями и осложнениями беременности [43, 48, 53]. Синдром вегетативной дистонии (СВД) включающий как вегетативные, так и эмоциональные расстройства [4], является облигатным проявлением беременности, встречается у 92% обследованных и в основе его лежит психовегетативный синдром, обусловленный высокой тревожностью и исходной нейроэндокринной перестройкой организма [4]. СВД при беременности отражает напряжение адаптационных механизмов организма женщины.

В настоящее время общепринято мнение о том, что психические расстройства в период беременности пагубно влияют на ее течение и исход. В связи с этим актуален вопрос об оптимальных вариантах коррекции подобных расстройств и путях их профилактики. Поскольку ни одно из психотропных средств нельзя считать полностью безвредным, психотерапия может стать наиболее приемлемым вариантом лечения пограничных психических расстройств при беременности.

Большое значение имеет выбор правильного метода лечения беременных с психическими расстройствами. У беременных с невротическими нарушениями, в случае возникновения гестоза беременных, предлагается использовать психотропные препараты [27], в частности транквилизаторы-ноотропы типа фенибута [21, 28, 33]. Кроме того, рекомендуется в комплексном подходе к коррекции психических расстройств наряду с фармакотерапией применять психотерапевтические методы [27]. Считается, что для дифференцированного подхода к лечению необходимо, при взятии на диспансерный учёт по беременности, проводить психологическое обследование женщин с определением психоэмоционального профиля личности.

По данным психологического тестирования выделяют три группы для проведения психотерапии на основе поведенческих методов (бихевиорального подхода). Первая включает пациенток с астено-невротическим синдромом. Им рекомендуется проводить психотерапию седативного характера. Ко второй группе относятся беременные с депрессивно-ипохондрическим синдромом. Им должна проводиться психотерапия стимулирующего характера. Лицам с устойчивым психоэмоциональным профилем личности (третья группа) проводится рациональная психотерапия. Занятия проводят в виде аутотренинга, 2–5 курсами по 10–12 сеансов с интервалами между курсами не менее двух недель на протяжении всей беременности [37]. Аналогичные мероприятия позволяют не только провести профилактику осложнения беременности, но и улучшить течение родов и состояние новорожденного [23].

Учитывая высокую частоту донозологических психических нарушений и невротических расстройств, исследователи делают вывод, что 86% беременных нуждаются в эпизодической или постоянной помощи психиатров и психотерапевтов [20, 29], а почти 40% женщин во время беременности принимают психотропные препараты [26].

Сходной точки зрения придерживаются и зарубежные авторы, указывающие на необходимость тесного сотрудничества акушеров-гинекологов и психиатров при ведении беременности у женщин, страдающих любой психической патологией. Психиатры должны не только оказывать консультативную помощь, но и принимать активное участие в процессе наблюдения и лечения этих женщин [39, 57, 59, 60].

Поскольку депрессия на протяжении всей беременности несет риск и для матери и для ребенка, важно своевременно диагностировать депрессию в период беременности и обеспечивать соответствующий подход к лечению [46]. Клиницист должен взвесить относительные риски различных подходов к лечению и принимать во внимание индивидуальные показания. Имеются предложения [42] использовать при лече-



нии беременных с депрессивными расстройствами селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), при этом указывается на то, что риск побочных влияний до настоящего времени полностью не верифицирован. В то же время известно [50], что мнение о высоком риске психотропного лечения во время беременности является бездоказательным, а не вылеченная депрессия в течение беременности несет существенные перинатальные риски. Это могут быть прямые риски плоду или риск вторичный – нездоровым материнским поведением, являющимся результатом депрессии.

Есть данные [44], что врождённые уродства у младенцев женщин, использовавших СИОЗС в первом триместре, были выявлены не чаще, чем у младенцев женщин, не использовавших препараты. Авторы полагают, что использование СИОЗС в течение беременности не связано с повышенным риском неблагоприятного перинатального результата. Аналогичные данные приводят и другие авторы [36, 38, 40, 55], утверждающие, что антидепрессанты, особенно СИОЗС, не увеличивают риск врождённых уродств. В то же время риск неполучения адекватной антидепрессивной терапии явно превышает риск побочных эффектов от использования антидепрессантов как у матери, так и у плода [34].

Установлено [56], что женщины, которые прекращали курс лечения антидепрессантами, имели более частые рецидивы в сравнении с женщинами, которые продолжали лечение. Беременные, страдающие пониженным настроением, могут иметь пониженный аппетит и могут подвергаться риску приёма алкоголя или наркотиков – факторы, которые оказывают отрицательное влияние на зародыш [49, 52]. Поэтому, важно взвесить выгоду от лечения депрессии в течение беременности и риск использования антидепрессантов в течение этого периода.

Довольно широко не только в психиатрической, но и собственно в акушерской практике, применяются транквилизаторы [13]. Они легко проходят через плацентарный барьер. После внутривенного введения диазепама роженицам, он обнаруживается в крови плода через 5 минут, причём в концентрации более высокой, чем в крови матери. Это может приводить к накоплению препарата в крови плода. Поэтому, при назначении транквилизаторов беременным женщинам следует тщательно взвешивать соотношение пользы, которую даст препарат, с возможным вредом ребёнку и самой матери.

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о высоком уровне распространенности психических расстройств непсихотического уровня у женщин при физиологическом протекании беременности. Существенную роль в их генезе играют индивидуально-личностные, социально-средовые, психогенные и биологические факторы (эндокринные сдвиги в результате беременности). Становится очевидным, что при беременности, особенно при первой, четко прослеживаются биопсихосоциальные составляющие пограничных психических расстройств. Данное обстоятельство требует своевременного выявления не только беременных с указанным видом психических расстройств, но и группы риска, для своевременного проведения комплекса психокоррекционных мероприятий, а в необходимых случаях психотерапевтического и психофармакологического лечения, направленных на сохранение психического здоровья матери и предупреждение психических расстройств у будущего ребенка.

### Список литературы

1. Акушерство : справ. Калифорн. ун-та / [А. Абухамад и др.] ; под ред. К. Нисвандера, А. Эванса ; пер. с англ. Н. А. Тимониной. – М. : Практика, 1999. – 703 с. : ил. – (Зарубеж. практ. руководства по медицине).
2. Акушерство : учеб. для студентов мед. вузов / [Г.М. Савельева, В.И. Кулаков, А.Н. Стрижаков и др.] ; под. ред. Г. М. Савельевой. – М. : Медицина, 2000. – 815 с. : ил. – (Учеб.лит. для студентов мед. вузов).
3. Александровский, Ю. А. Пограничные психические расстройства: руководство для врачей / Ю. А. Александровский. – Ростов н/Д : Феникс, 1997. – 576 с.
4. Аликулова, Н. А. Распространенность и клинико-физиологические особенности синдрома вегетативной дистонии при беременности : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.13 / Н. А. Аликулова. – Ташкент, 1995. – 22 с. : ил.



5. Архангельский, А. Е. Неврозы, неврозоподобные состояния и психозы при беременности, в родах и в раннем послеродовом периоде / А. Е. Архангельский // Календарь психотерапевта. – 1996. – № 1. – С. 17-35.
6. Бергман, А. С. Сосудистая дистония и беременность / А. С. Бергман ; Риж. мед.ин-т. – Рига : Зинатне, 1983. – 182 с. : ил.
7. Волков, А. Е. Психосоматические соотношения при физиологической беременности и при беременности, осложненной поздним гестозом : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.01 / А. Е. Волков ; Рост. гос. мед. ун-т. – Ростов н/Д, 1995. – 16 с.
8. Грандилевская, И. В. Психологические особенности реагирования женщин на выявленную патологию беременности : автореф. дис. ... канд. психол. наук : 19.00.04 / И. В. Грандилевская ; С.-Петерб. гос. ун-т. – СПб., 2004. – 18 с.
9. Данилов, С. А. Влияние психологических особенностей личности женщины на течение и исход беременности при угрозе прерывания в первом триместре / С. А. Данилов, Н. П. Лапочкина // Актуальные проблемы здоровья семьи : сб. науч. тр., посвящ. 20-летию основания ин-та / Иван. НИИ материнства и детства ; [отв. ред. Л. В. Посисеева]. – Иваново, 2000. – С. 30-32.
10. Добряков, И. В. Депрессия в период беременности / И. В. Добряков, И. А. Колесников // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 7. – С. 91-97.
11. Захаров, Р. И. Особенности психических расстройств при гестозах: клиника, психотерапевт. коррекция, профилактика : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Р. И. Захаров ; [Новосиб. гос. мед. акад.]. – Новосибирск, 2001. – 17 с.
12. Киреева, И. П. Психопатологические состояния, скрытые под маской вегетососудистой дистонии : (в первичном звене здравоохранения у пациентов юношеского возраста) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / И. П. Киреева ; АМН СССР, Всесоюз. науч. центр психич. здоровья. – М., 1989. – 27 с.
13. Кирющенко, А. П. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод / А. П. Кирющенко, М. Л. Тараховский. – М. : Медицина, 1990. – 271 с.
14. Коваленко, Н. П. Психопрофилактика и психокоррекция женщин в период беременности и родов: перинатальная психология, медико-социальные проблемы / Н. П. Коваленко ; Санкт-Петербург. гос. ун-т. – СПб. : [СПбГУ], 2001. – 318 с.
15. Козина, О. В. Нейроциркуляторная дистония и беременность / О. В. Козина // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 4. – С. 5-7.
16. Колесников, И. А. Депрессивные расстройства в период беременности / И. А. Колесников // Ананьевские чтения-2006 : (40 лет фак. психологии СПбГУ) : материалы науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 24-26 окт. 2006 г. / под. ред. Л. А. Цветковой, А. А. Крыловой. – СПб., 2006. – С. 375-377.
17. Колесников, И. А. Особенности психопатологических проявлений депрессий у беременных женщин / И. А. Колесников // Перинатальная психология и психология родительства. – 2007. – № 4. – С. 23-27.
18. Кочнева, М. А. Особенности и роль психологических реакций беременных женщин в развитии осложнений беременности и родов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Кочнева ; Моск. обл. НИИ акушерства и гинекологии. – М., 1992. – 22 с.
19. Ломазова, Л. П. Особенности течения беременности и родов у женщин с неврозами / Л. П. Ломазова, Н. Г. Афиногенова // Экстрагенитальная патология и беременность : сб. науч. тр. (респ.) / Моск. обл. НИИ акушерства и гинекологии ; [отв. ред. В. В. Черная]. – М., 1986. – С. 146-150.
20. Мамышева, Н. Л. Непсихотические расстройства у беременных: клин.-эпидемиолог. и организац. аспекты : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Н. Л. Мамышева ; Сиб. гос. мед. ун-т. – Томск, 1995. – 14 с.
21. Марфина, Н. А. Соматопсихические и психосоматические состояния при позднем токсикозе с гипертензивными нарушениями у беременных : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Н. А. Марфина ; Каф. психиатрии и наркологии с курсом ФУВП Башкир. гос. мед. ун-та. – Челябинск, 1997. – 19 с.
22. Менделевич, Д. М. Пограничные нервно-психические расстройства при беременности / Д. М. Менделевич, Е. А. Сахаров // Казанский медицинский журнал. – 1989. – Т. 70, № 2. – С. 112-114.
23. Подобед, Н. Д. Коррекция психовегетативного статуса беременных и её роль в снижении перинатального риска / Н. Д. Подобед // Мать и дитя : материалы IV Рос. форума, Москва, 21-25 окт. 2002 года : в 2 ч. / гл. ред. В. И. Кулаков. – М., 2002. – С. 480-482.
24. Полстяная, Г. Н. Течение беременности и родов при неврозах : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Г. Н. Полстяная. – Красноярск, 1989. – 142 с. : ил., табл.

25. Применение психотропных средств в общемедицинской сети / А. Б. Смулевич, В. Я. Гиндикин, А. С. Аведисова [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 1985. – Т. 85, вып. 4. – С. 594-599.
26. Психосоматические аспекты беременности / А. А. Северный, Т. А. Баландина, К. В. Солоед [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 1995. – № 4. – С. 17-22.
27. Рыжков, В. Д. Клинико-психологические особенности астенических состояний у беременных женщин, их психотерапия и фармакотерапия : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 19.00.04 / В. Д. Рыжков ; Психоневрол. ин-т имени В. М. Бехтерева. – СПб., 1992. – 17 с.
28. Рымашевский, Н. В. Соматопсихологические параллели в до- и послеродовом периодах. Психофармакотерапия поздних гестозов перед родами / Н. В. Рымашевский, А. Е. Волков, Е. В. Ермилова ; Рост. н/Д мед. ин-т. – Ростов н/Д., 1991. – 31 с. – Деп. в ЦНМБ.
29. Сахаров, Е. А. Пограничные нервно-психические расстройства при беременности и их коррекция : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Сахаров ; Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-т. – Л., 1990. – 18 с.
30. Семичев, С. Б. Предболезненные психические расстройства / С. Б. Семичев. – Л. : Медицина, 1987. – 181 с.
31. Сидоров, А. Е. Осложнения беременности и родов и их профилактика у женщин с психическими нарушениями : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / А. Е. Сидоров ; Чуваш. гос. ун-т. – Казань, 2003. – 19 с. : ил.
32. Щеглова, И. Ю. Особенности психического состояния и психотерапевтическая помощь беременным при угрожающем самопроизвольном аборте : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18; 19.00.04 / И. Ю. Щеглова ; Российский психоневролог. ин-т. – СПб., 1992. – 19 с.
33. Эффекты пармидина при терапии синдрома гемодинамической плацентарной недостаточности на фоне позднего гестоза / Н. В. Рымашевский, А. Е. Волков, А. А. О कोरोков [и др.] // Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщины : сб. тр. 1 Сев.-Кавк. съезда акушеров-гинекологов, 7-8 сент. 1994 г. / Рос. ассоц. врачей акушеров-гинекологов, Рост. НИИ акушерства и педиатрии ; отв. ред. А. А. Кожин. – Ростов н/Д., 1994. – С. 76.
34. Blier, P. Pregnancy, depression, antidepressants and breast-feeding / P. Blier // J. Psychiatry Neurosci. – 2006. – Vol. 31, № 4. – P. 226-228.
35. Bosquet, M. Predicting parenting behaviors from Antisocial Practices content scale scores of the MMPI-2 administered during pregnancy / M. Bosquet, B. Egeland // J. Pers. Assess. – 2000. – Vol. 74, № 1. – P. 146-162.
36. Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome / A. Sivojelezova, S. Shuhaiber, L. Sarkissian [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193, № 6. – P. 2004-2009.
37. Congenital malformations, stillbirths, and infant deaths among children of women with schizophrenia / B. E. Bennedsen, P. B. Mortensen, A. V. Olesen [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2001. – Vol. 58, № 7. – P. 674-679.
38. Einarson, T. R. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies / T. R. Einarson, A. Einarson // Pharmacoeconom. Drug Saf. – 2005. – Vol. 14, № 12. – P. 823-827.
39. Epilepsy and pregnancy. Prospective study of 100 cases / S. Garza-Morales, J. M. Ibarra-Puig, A. Poblano-Luna [et al.] // Gynecol. Obstet. Mex. – 1996. – Vol. 64. – P. 449-454.
40. Gentile, S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding / S. Gentile // Drug Saf. – 2005. – Vol. 28, № 2. – P. 137-152.
41. Halbreich, U. The association between pregnancy processes, preterm delivery, low birth weight, and postpartum depressions – the need for interdisciplinary integration / U. Halbreich // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193, № 4. – P. 1312-1322.
42. Hallberg, P. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects / P. Hallberg, V. Sjoblom // J. Clin. Psychopharmacol. – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 59-73.
43. Motherhood and mental illness / [ed. by] I. F. Brockington, R. Kumar. – London : Academic Press ; New York : Grune and Stratton, 1982. – 265 p. : ill.
44. Malm, H. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy / H. Malm, T. Klaukka, P. J. Neuvonen // Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 106, № 6. – P. 1289-1296.
45. Martin, P. J. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-year perspective / P. J. Martin, P. A. Millac // Seizure. – 1993. – Vol. 2, № 4. – P. 277-280.
46. Nonacs, R. Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update / R. Nonacs, L. S. Cohen // Psychiatr. Clin. North. Am. – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. 547-562.
47. Obstetric complications in women with schizophrenia / B. E. Bennedsen, P. B. Mortensen, A. V. Olesen [et al.] // Schizophr. Res. – 2001. – Vol. 47, № 2-3. – P. 167-175.



48. Omer, H. Psychological factors in preterm labor: critical review and theoretical synthesis / H.Omer, G. B. Every // *Am. J. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 145, № 12. – P. 1507-1513.
49. Orr, S. T. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings / S. T. Orr, C. A. Miller // *Epidemiol. Rev.* – 1995. – Vol. 17, № 1. – P. 165-171.
50. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy / L. Bonari, N. Pinto, E. Ahn [et al.]. // *Can. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 49, № 11. – P. 726-735.
51. Pitkin, R. M. The Year Book of Obstetrics and Gynecology / R. M. Pitkin, F. Zlatnik. – Chicago ; London : Year Book Medical Publishers, 1980. – 471p : ill.
52. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development / H. C. Lou, D. Hansen, M. Nordentoft [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1994. – Vol. 36, № 9. – P. 826-832.
53. Prevention of preterm birth in patients with symptoms of preterm labor--the benefits of psychologic support / N. Mamelle, M. Segueilla, F. Munoz, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 177, № 4. – P. 947-952.
54. Psychiatric and substance use disorders as risk factors for low birth weight and preterm delivery / R. H.Kelly, J. Russo, V. L.Holt [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100, № 2. – P. 297-304.
55. Rahimi, R. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials / R. Rahimi, S. Nikfar, M. Abdollahi // *Reprod. Toxicol.* – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 571-575.
56. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment / L. S. Cohen, L. L. Altshuler, B. L. Harlow [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295, № 5. – P. 499-507.
57. Stocky, A. Acute psychiatric disturbance in pregnancy and the puerperium / A.Stocky, J. Lynch // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstetr. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 73-87.
58. Szasz, A. Pregnancy and psychiatric disorders / A.Szasz, Z. Kovacs // *Ideggyogy. Sz.* – 2002. – Vol. 55, № 1-2. – P. 50-53.
59. Takeuchi, R. Influence of maternal neuropsychiatric disorders on clinical course of pregnancy and neonatal outcome / R.Takeuchi // *Nippon. Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* – 1996. – Vol. 48, № 11. – P. 1071-1078.
60. Wilhelm, J. Epilepsy and pregnancy – a review of 98 pregnancies / J.Wilhelm, D. Morris, N.Hotham // *Aust. N. Z. J. Obstetr. Gynaecol.* – 1990. – Vol. 30, № 4. – P. 290-295.

## NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS BY UNCOMPLICATED PREGNANCY

V.A. RUZHENKOV

R.T. KULIEV

N.I. ZHERNAKOVA

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru**

On the basis of the analysis of published data prevalence and clinical picture of non-psychotic mental disorders at uncomplicated pregnancy and them impact on current of pregnancy is described. Possibilities of application of psychotherapy at treatment of pregnant women with the specified disorders, possibilities of psychopharmacotherapy are considered.

Key words: pregnancy, non-psychotic mental disorders, neurotic disturbance, vegetative-vascular dystonia, depression.

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 618.19-006.6-033.2:616.24]-092

### ФАКТОРЫ АГРЕССИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА: HER 2 NEU, KI 67, P 53 ПРИ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕГКИЕ

**И.И. АНДРЕЯШКИНА**

*Дорожная клиническая  
больница, г.Саратов*

*e-mail: andreyaashkina79@mail.ru*

В работе представлен анализ данных литературы и результатов собственных наблюдений авторов относительно выявления закономерностей экспрессии маркеров опухолевого роста: HER 2 neu, Ki 67, P53 при метастазировании рака молочной железы в легкие. Рассмотрено влияние гиперэкспрессии HER 2 neo на клинические варианты метастазирования рака молочной железы в легкие. Оценены изменения иммуногистохимических маркеров на фоне проведения полихимиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в легкие, иммуногистохимические маркеры.

Для определения прогноза и выбора терапии при метастазах рака молочной железы в легкие, важное значение имеют ряд морфологических маркеров. Во многих исследованиях получены доказательства большого прогностического значения таких иммуногистохимических маркеров, как эпидермальный фактор роста HER 2 neu, тканевые маркеры пролиферации и апоптоза при раке молочной железы [3;6]. Иммуногистохимическое исследование позволяет оценивать данные показатели в связи с клеточным циклом опухоли [2, 5, 8].

Знание иммуногистохимических маркеров как эпидермальный фактор роста HER 2 neu, тканевые маркеры пролиферации и апоптоза позволяют разработать оптимальную модель для оценки риска метастазирования рака молочной железы в легкие у отдельного больного и выбора метода лечения [1, 4, 7, 9].

В изученной нами литературе практически отсутствуют систематизированные сведения о значении таких иммуногистохимических маркеров как эпидермальный фактор роста HER 2 neu, тканевые маркеры пролиферации и апоптоза в построении оптимальной модели для оценки риска метастазирования рака молочной железы в легкие у отдельного больного и выбора метода лечения.

**Цель работы.** Установление закономерностей экспрессии маркеров опухолевого роста: HER 2 neu, Ki 67, P53 при метастазировании рака молочной железы в легкие.

**Методика исследования.** Проведена сравнительная оценка показателей иммуногистохимического статуса у больных раком молочной железы с метастазами в легкие, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ имени В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД» за период с 2008 по 2010 гг.

В группы наблюдения были включены 62 больных раком молочной железы с метастазами в легкие (средний возраст составил 57,6 лет). Исследование проводилось в три этапа исследования: I этап – исследование уровня HER 2 neu, Ki 67, P 53 у первичных больных (до выявления метастазов в легкие); II этап - исследование уровня HER 2 neu, Ki 67, P 53 в метастатическом лимфоузле у первичных больных (до выяв-

ления метастазов в легкие); III этап – исследование уровня HER 2 neu, Ki 67, P 53 метастатического узла в легких у больных раком молочной железы.

Определение HER 2 neu, Ki 67, P 53 проводилось авидин-биотиновым методом. Методика приготовления срезов из парафинового блока для иммуногистохимии практически не отличается от обычного их изготовления для гистологической окраски. Результаты иммуногистохимической реакции могут оцениваться полуколичественным способом. Следует отметить, что универсальной оценки иммуноокрашивания нет, в исследовании применялась качественная оценка реакции и выражалась как отрицательная (-), слабо положительная (+), умеренно положительная (++) и сильно положительная (+++) реакции.

Статистический анализ и графика выполнялись с помощью стандартного пакета прикладных программ «Statistica 6.0», «Excel 2000». При статистической обработке полученных результатов использовались: критерий Шапиро-Вилкс для оценки нормальности распределения; критерий Стьюдента для независимых переменных; критерий Манна-Уитни для оценки значимости различий между группами при отсутствии нормальности распределения признака; односторонний критерий Фишера для оценки значимости различий между группами по качественным признакам.

**Результаты их обсуждения.** Результаты исследований показали, что частота встречаемости опухолей с гиперэкспрессией HER 2 neu на I этапе исследования составила 58%, тогда как опухоли с отрицательным HER 2 neu статусом отмечались в 14,5 % наблюдениях. Экспрессия HER 2 neu, как фактор прогноза статистически коррелирует с экспрессией рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона. При оценке гормонального статуса иммуногистохимическим методом положительная экспрессия рецепторов эстрогенов выявлена в 35% наблюдениях, из них слабая отмечена в 57,2% наблюдениях, умеренная в 28,6% наблюдениях и выраженная – в 14,3% наблюдениях. Экспрессия рецепторов прогестерона отмечена в 45% наблюдениях, из них выраженная экспрессия выявлена в 22,2% наблюдениях, умеренная - в 22,2% наблюдений, слабая в 55,6% наблюдений. Увеличение экспрессии HER 2 neu сопровождается уменьшением экспрессии рецепторов эстрогенов в 75% наблюдений и уменьшением экспрессии РП в 80% наблюдений ( $p < 0,05$ ).

По влиянию выраженности экспрессии HER 2 нео на сроки метастазирования в легкие были получены следующие результаты (рис. 1). В 75% случаях у больных с гиперэкспрессией HER 2 нео определялись ранние метастазы в легкие (до 1 года) и в 46,7% случаях у больных с гиперэкспрессией HER 2 нео были выявлены поздние метастазы (более 1 года).

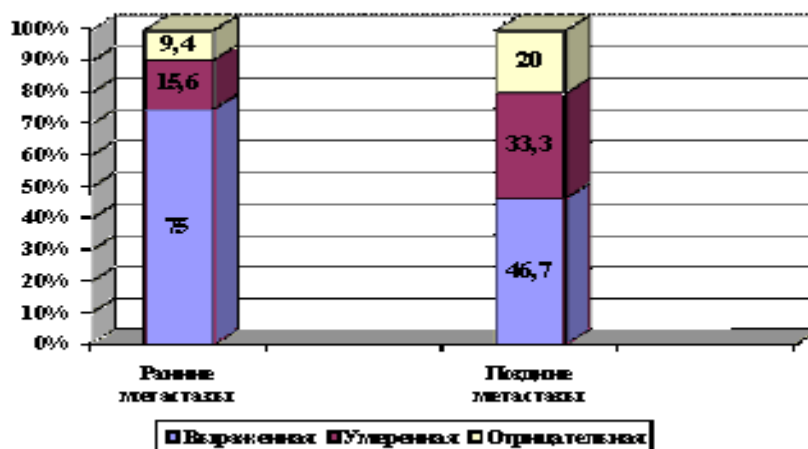


Рис 1. Распределение по экспрессии HER 2 neu в группах больных с ранними и поздними метастазами в легкие

При сравнении экспрессии HER 2 neu в первичной опухоли, метастатическом лимфоузле и узле в легких отмечено умеренное увеличение экспрессии по мере прогрессирования. При прогрессировании опухоли изменение экспрессии HER 2 neu не наблюдается, таким образом, изначально агрессивная опухолевая клетка сохраняет свой потенциал, как при лимфогенном метастазировании, так и при гематогенном метастазировании в легкие.

При проведении неоадьювантной полихимиотерапии на этапе лечения первичной опухоли изменения HER 2 neu - статуса отмечено в 25% наблюдений, статус не изменился в 75% наблюдениях. Увеличение экспрессии HER 2 neu отмечено в 12,5% наблюдениях и в 12,5% отмечалось снижение экспрессии. Изменение экспрессии HER 2 neu после проведения неоадьювантной полихимиотерапии носит неопределенный характер и не позволяет сделать клинически значимого заключения.

При оценке маркера пролиферативной активности Ki 67 положительная экспрессия выявлена в 90% наблюдений, из них слабая отмечена в 33,4% наблюдений, умеренная - в 44,4% наблюдений и выраженная - в 22,2% наблюдений. Экспрессия маркера апоптоза p 53 отмечена в 80% наблюдений, из них выраженная экспрессия выявлена в 37,5% наблюдений, умеренная - в 37,5% наблюдений, слабая - в 25% наблюдений (p < 0,05) (рис.2).

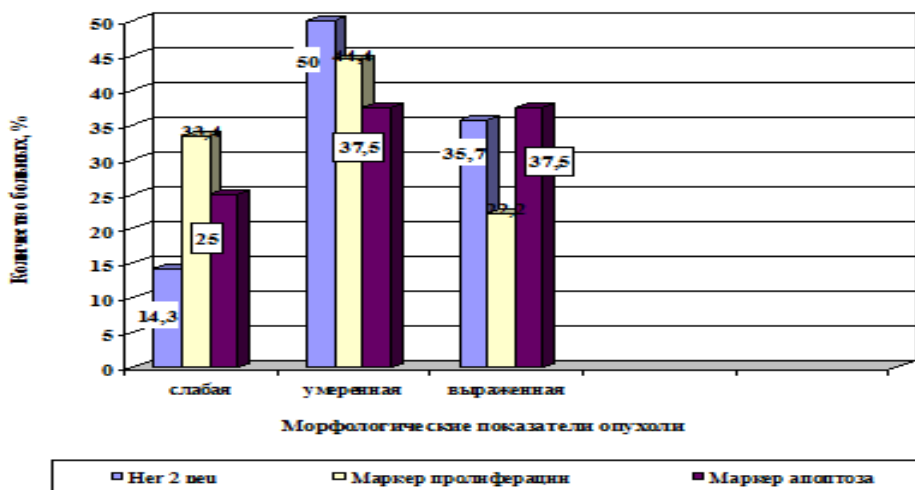


Рис 2. Распределение больных раком молочной железы с метастазами в легкие по экспрессии HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53)

Экспрессия HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53) взаимосвязана, при прогрессии опухолевого процесса отмечается увеличение экспрессии маркеров. При сравнении уровня экспрессии маркеров в первичной опухоли, метастатическом лимфоузле и узле в легком отмечено умеренное нарастание экспрессии по мере прогрессирования (рис.3).

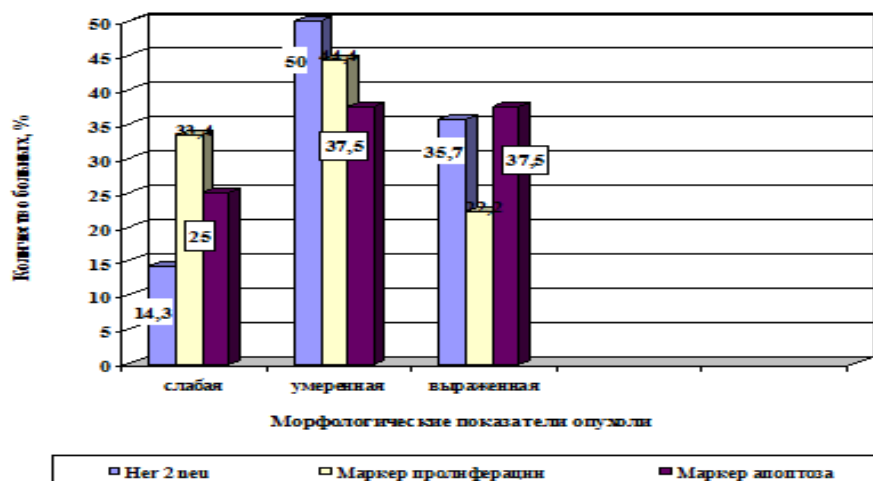


Рис 3. Распределение больных по экспрессии HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53) при прогрессировании опухолевого процесса

По мере нарастания опухолевой прогрессии рака молочной железы наблюдалось статистически значимое повышение экспрессии HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53). Так, средний уровень Ki 67 составил в первичной опухоли 90%, метастатическом лимфоузле - 91,2%, метастазе в легкие - 94,4%. Уровень p 53 в первичной опухоли - 80%, метастатическом лимфоузле - 87,5%, метастазе в легкие - 93,7%. Уровень HER 2 neu в первичной опухоли - 70%, метастатическом лимфоузле - 85,7%, метастазе в легкие - 92,2% ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Анализ приведенных выше данных относительно закономерностей экспрессии маркеров опухолевого роста: HER 2 neu, Ki 67, P53 при метастазировании рака молочной железы в легкие позволил сделать следующие выводы:

1. Экспрессия HER 2 neu, как фактор прогноза статистически взаимосвязан с экспрессией рецепторов эстрогена, рецепторов прогестерона при определении прогноза метастазирования рака молочной железы в легкие.

2. При проведении неoadъювантной полихимиотерапии на этапе лечения первичной опухоли не отмечено существенного изменения экспрессии HER 2 neu.

3. При оценке влияния гиперэкспрессии HER 2 neo на сроки метастазирования рака молочной железы в легкие отмечено, что ранние метастазы в легкие (до 1 года) определялись при высоком уровне экспрессии маркера HER 2 neo.

4. Отмечено влияние экспрессии таких маркеров опухолевого роста, как HER 2 neu, маркер пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53) на метастазирование рака молочной железы в легкие.

5. При сравнении уровня экспрессии маркеров по мере прогрессирования опухолевого процесса наблюдается нарастание экспрессии в метастатическом узле в легких, по сравнению с экспрессией маркеров в первичной опухоли.

6. При метастазировании рака молочной железы в легкие показатели экспрессии маркеров оценивают комплексно, так как оценка отдельных показателей не дает ясной картины диссеминации.

#### Список литературы

1. Герштейн, Е.С. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы/Е.С.Герштейн, Н.Е.Кушлинский//Практическая онкология: избранные лекции. – СПб.: Центр ТОММ, 2004.- С.41-50.

2. Кушлинский, Н.Е. Рецепторы эпидермального фактора роста при раке молочной железы: от эксперимента к клинике/ Н.Е Кушлинский, Е.С. Герштейн// Бюлл.эсп.биол.мед.-2008.- №11.- С.485-496.



3. Bednar, M. DNA microarray technology and application./M.Bednar// Med Sci Monit.-2007.-Vol 6.- P.796-800.
4. Chrapusta S.J., Giermek J., Pitenkovsky T. long-term survival in primary breast cancer: correlation with estrogen and progesterone receptor assay results and adjuvant tamoxifeni therapy./ S.J.Chrapusta, J.Giermek, T.Pitenkovsky// Med Sci Monit.- 2004.- Vol 10.- P.577-586.
5. Duffy, M.J. Evidence for the clinical use of tumor markers./ M.J. Duffy// Ann Clin Biochem.- 2004. Vol 41.- P.370-377.
6. Duffy M.J., Duggan C. The urokinase plasminogen activator system: a rich source of tumor markers for the individualized management of patients with cancer./ M.J.Duffy, C.Duggan// Clin Biochem.- 2008. Vol 37.-P. 541-548.
7. Slamon, D.J. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. / D.J. Slamon // N. Engl. J. Med. - 2011. - Vol. 344. - P. 783-792.
8. Sorlie T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. / T. Sorlie // Proc. Natl Acad. Sci.USA.-2009.-Vol. 9 8 . - P . 10869-10874.
9. Sun, J.M. Clinical relevance of Her-2 expression in node-negative breast cancer patients. / J. M. Sun, W. Han, D. W. Kim // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. - 2004. -Vol. 23. Abstr. 598.

## AGRESSION FACTORS TUMOR GROWTH: HER 2 NEU, KI 67, P 53 WITH METASTASIS OF BREAST CANCER IN LUNGS

I.I. ANDREYASHKINA

**Road Clinical Hospital, Saratov**

**e-mail: andreyashkina79@mail.ru**

The paper presents an analysis of literature data and results of authors own observations of the identification of patterns of markers expression of tumor growth: HER 2 neu, Ki 67, P 53, in cases of metastatic breast cancer in the lungs. The influence of overexpression of HER 2 neo on clinical variants of metastatic breast cancer in the lungs was investigated. Evaluated the changes of immunohistochemical markers on the background of the chemotherapy.

Keywords: breastcancer, lungmetastases, immunohistochemicalmarkers.



## МАНУАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СПОНДИЛОГЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ ПРИ ГРЫЖАХ И ПРОТРУЗИЯХ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

**С.В. НОВОСЕЛЬЦЕВ<sup>1</sup>**  
**Е.Л. МАЛИНОВСКИЙ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургская  
медицинская академия  
последипломного образования,  
Институт остеопатии*

<sup>2</sup>*ООО «Центр реабилитации»,  
г. Обнинск*

**e-mail: melich@mail.ru**

В статье изложены результаты исследования дегенеративных и дистрофических изменений структур поясничного отдела позвоночника при грыжах и протрузиях межпозвонковых дисков, выявленных при магнито-резонансной томографии больных различных возрастных групп. Выявлены различия морфологических изменений структур позвоночника при грыжах и протрузиях межпозвонковых дисков. Определена корреляция между степенью структурных изменений позвонков и межпозвонковых дисков и результативностью мануальной терапии больных с грыжами и протрузиями межпозвонковых дисков, выполненной по оригинальной методике, разработанной к.м.н. С.В. Новосельцевым.

Ключевые слова: протрузия, грыжа межпозвонкового диска, поясничный отдел позвоночника, мануальная терапия, остеопатия, магнито-резонансная томография.

По данным ВОЗ не менее 2/3 людей в человеческой популяции страдает дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, известными под общим названием «остеохондроз» [1, 2, 4, 5, 11, 13, 18]. Наиболее тяжелым осложнением в ряду дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника является грыжа межпозвонкового диска [1, 3, 7, 12, 15, 17].

Грыжа межпозвонкового диска (МПД) является существенной клинической проблемой, так как нередко бывает причиной стойкого болевого синдрома и сопутствующей неврологической симптоматики, обусловленной механической компрессией сегментарных нервов, а также нарушением ликвородинамики при стенозе латеральных и позвоночного канала.

Согласно статистическим данным, грыжа МПД способна стать причиной инвалидизации и преждевременного ухода из активной производственной деятельности до 14% лиц трудоспособного возраста (Кушнирук П.И., Древаль О.Н., 2006).

Данные факторы и обуславливают существенную медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы лечения грыж межпозвонковых дисков.

В число методов терапии данной нозопатологии входят хирургическое и терапевтическое лечение. Хирургическое лечение межпозвонковой грыжи рассматривается как метод выбора, на начальном же этапе применяются консервативные методы терапии.

К терапевтическим методам, помимо традиционно применяемой медикаментозной терапии, относятся: мануальная терапия [6, 12, 14, 21], биодинамика [18], остеопатия [16, 22, 23, 24], краниосакральная терапия [25], массаж, иглорефлексотерапия [21].

**Целью** настоящего исследования явилось проведение клинической апробации методики мануальной терапии по остеопатическому варианту, направленной на купирование болевой и неврологической симптоматики, обусловленной межпозвонковыми грыжами и протрузиями в поясничном отделе позвоночника.

**Материалы и методы.** На основании МРТ исследований пациенты были подразделены на 3 самостоятельные подгруппы. В подгруппу «А» были включены пациенты, у которых болевой синдром и неврологическая симптоматика были обусловлены наличием протрузии (протрузий) в одном из позвоночно-двигательных сегментов поясничного отдела позвоночника. В подгруппу «В» включены пациенты, у которых наряду с протрузией (протрузиями) зарегистрирована межпозвонковая грыжа, в подгруппу «С» вошли пациенты с наличием грыжи диска в поясничном отделе позвоночника.



Пациентам всех подгрупп было проведено неврологическое обследование по классической схеме и остеопатический осмотр с целью выявления дисфункциональных биомеханических нарушений.

Численный состав подгрупп и распределение пациентов по полу представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Численный и половой состав в представленных подгруппах**

Подгруппы	Мужчин, %	Женщин, %	Итого, человек
А	33,3	66,7	12
В	48,0	52,2	25
С	72,2	27,8	18

Возрастной состав в подгруппах представлен в табл. 2.

Таблица 2

**Возрастной состав в подгруппах исследования**

Возрастная группа, лет	Подгруппы исследования, %		
	А	В	С
18-29	16,7	12	11,1
30-39	16,7	20	44,4
40-49	16,7	28	27,2
50-59	24,9	24	16,7
60-70	24,9	16	-
Итого	100	100	100

Остеопатическое лечение больных с болевыми и неврологическими проблемами межпозвонковых дисков и протрузий состояло из нескольких этапов, включавших:

Фасциальную коррекцию торсии крестца.

Коррекцию дисфункций тазовых костей.

Декомпрессию L5-S1.

Коррекцию связочного стрейна пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Мягкотканное лечение поясничной области.

Мобилизацию периферических нервов нижних конечностей.

Коррекцию дисфункций шейного отдела позвоночника с декомпрессией С0-С1.

Затылочно-крестцовое уравнивание.

Компрессию 4-го желудочка (CV4) по направленному жидкостному варианту [9].

При лечении пациентов с грыжами дисков принципиально было выделено 2 этапа работы. В остром периоде заболевания выполнялся первый этап посредством проведения локальной работы с пораженными тканями. На втором этапе терапии проводилась глобальная работа с телом пациента. Второй этап лечебного воздействия реализовался в подостром или же восстановительном периоде. В процессе выполнения второго периода производилось уравнивание гравитационных линий и кинематических цепей[10].

**Результаты и их обсуждение.** Критериями для окончания курсового лечения по вышеописанной схеме остеопатической коррекции явились стандартные категории оценки, в число которых вошли: восстановление функции позвоночника, купирование болевого синдрома, нормализация общего состояния здоровья, восстановление трудоспособности [1, 8, 20].

Лечение каждого пациента осуществлялось регулярно 1 раз в неделю. По мере купирования болевой и неврологической симптоматики курс терапии завершался. Соответственно с вариабельностью длительности курсового лечения были ранжированы следующие категории:

– короткий курс, длительностью 1-4 процедуры;

– средняя продолжительность курса, в пределах 5-6 процедур;

- длительный курс, осуществляемый в пределах 7-10 процедур;
- пролонгированный курс, определяемый количеством процедур более 10.

Анализ продолжительности курсового лечения в соответствии с ранжированными категориями продолжительности курса остеопатической терапии в рассматриваемых подгруппах показал наличие пролонгированных курсов в подгруппах «А» (25%) и «В» (8%) (рис. 1).

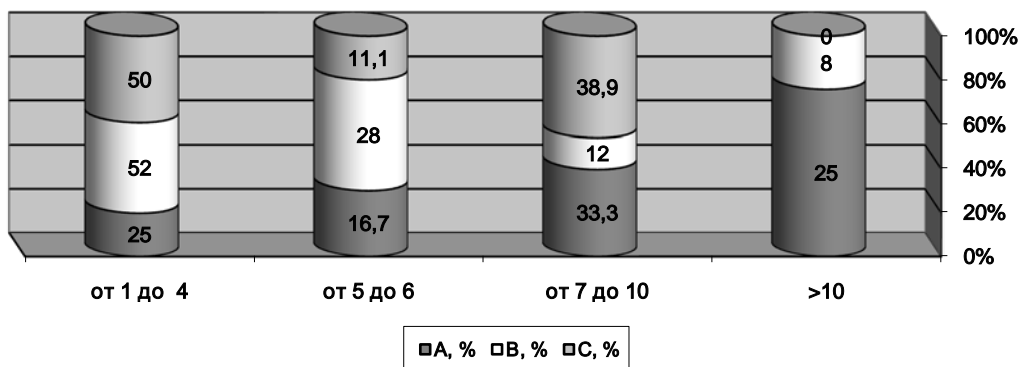


Рис. 1. Распределение категорий продолжительности курсового лечения в исследуемых подгруппах

Необходимо особо отметить, что в подгруппе «С», включающей больных с грыжами МПД пациенты с пролонгированными курсами терапии зарегистрированы не были. Также необходимо отметить и то, что у пациентов с грыжами МПД (в подгруппах «В» и «С») отмечено наибольшее количество коротких курсов терапии: 52 и 50%, соответственно.

Оценка типологии биомеханических нарушений в группах исследования выявила наиболее часто встречающиеся причины со стороны поясничного отдела позвоночника, крестца и отдаленных зон (как правило, зона Со-С1). Примечательно, что при грыжах МПД (в подгруппе «С») биомеханические нарушения преимущественно фиксировались в поясничном отделе, в то время как при протрузиях (подгруппы «А» и «В») биомеханические нарушения в отдаленных зонах имели наибольшую долю (рис. 2).

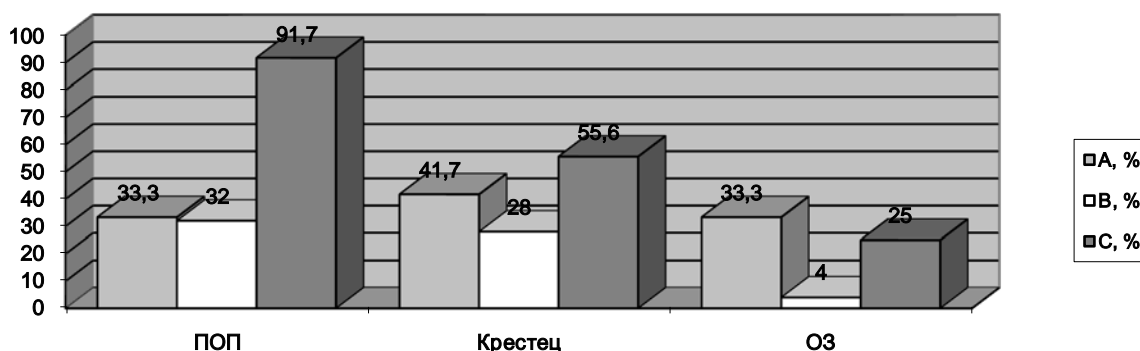


Рис. 2. Зональное распределение биомеханических нарушений в исследуемых подгруппах. Условные обозначения: ПОП – поясничный отдел позвоночника; ОЗ – отдаленная зона; А-С – обозначение подгрупп исследования

Изучение распределения отдельных типов биомеханических нарушений в подгруппах исследования выявило первостепенное превалирование дисфункций со стороны фасеток дугоотростчатых суставов во всех анализируемых подгруппах (табл. 3).

Таблица 3

**Распределение типов биомеханических дисфункций в исследуемых подгруппах**

Тип дисфункции	Подгруппа, %		
	A	B	C
Дисфункция фасеток по типу FRS, ERS	75	66,7	76,9
Торсия крестца по типу D/S, D/D, S/S.	25	33,3	61,5
Блок крестцово-подвздошного сочленения	37,5	16,7	23,1
Блок Со-С1	37,5	8,3	23,1
Дисфункция затылочно-сосцевидного шва	12,5	-	-
Компрессия L5-S1	12,5	8,3	-
Смещение подвздошной кости вверх	-	8,3	-
Групповая дисфункция позвонков	-	-	7,7
Итого	100	100	100

Также в подгруппе «С» отмечена существенная доля торсионных нарушений со стороны крестца. В остальных же исследуемых подгруппах заметного превалирования второстепенных типов дисфункций выявлено не было, отмечено приблизительно равномерное распределение дисфункций на вышележащих уровнях.

При анализе типологии функциональных нарушений во всех подгруппах отмечено сочетание дисфункций в области поясничного отдела позвоночника и в других, смежном и отдаленных регионах (рис. 3).

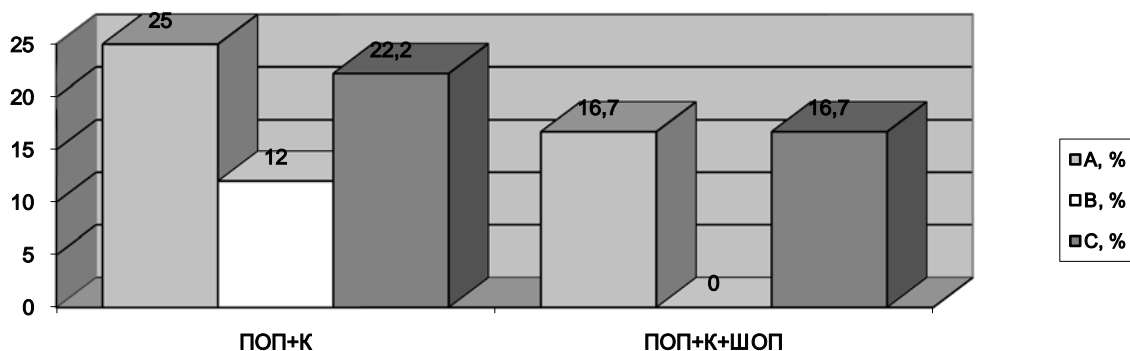


Рис. 3. Распределение пациентов в подгруппах исследования с различной типологией дисфункциональных поражений. Условные обозначения: ПОП – поясничный отдел позвоночника; К – крестец; ШОП – шейный отдел позвоночника, уровень Со-С1

Анализ частоты встречаемости типов биомеханических нарушений при различной продолжительности курсовой терапии показывает, что при коротких курсах выявляется не меньше, а наоборот, большее количество биомеханических дисфункций, в то время как при пролонгированных сеансах отмечено относительно меньшее количество дисфункций (рис. 4).

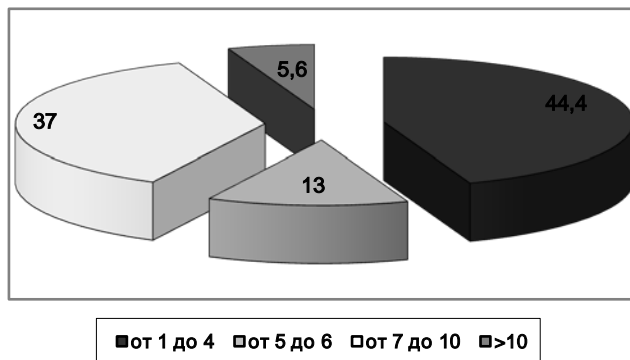


Рис. 4. Долевое распределение количества дисфункций при различной продолжительности курса мануальной терапии



Анализ давности заболевания и средней продолжительности курсовой мануальной терапии больных в исследуемых подгруппах не выявил явных закономерностей (табл. 4).

Таблица 4

**Сопоставление анамнестической давности заболевания и средней продолжительности курса терапии в подгруппах исследования**

Подгруппа	Длительность курса, сеансов			
	1-4	5-6	7-10	>10
A	5,8	0,7	7	23,5
B	0,6	4,9	17	7
C	3,2	10,5	12,1	-

Также и поиски прямых корреляционных связей между анамнестической длительностью заболевания и степенью дегенеративно-дистрофических изменений в поясничном отделе позвоночника не привели к заметным успехам.

Наиболее значимым в этом аспекте явилось исследование взаимосвязей между степенью дегенеративных и дистрофических поражений позвонков и МПД, а также постуры поясничного отдела позвоночника и длительности курсового остеопатического лечения (табл. 5). Согласно данному исследованию, количество выполненных лечебных сеансов прямопропорционально степени дегенеративно-дистрофических изменений позвонков и межпозвонковых дисков.

Таблица 5

**Лучевая симптоматика МРТ исследований поясничного отдела позвоночника в подгруппах исследования при различной длительности курса мануальной терапии**

Критерий диагностики	Длительность курса, сеансов											
	1-4			5-6			7-10			>10		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Выпрямление лордоза	25	66,7	33,3	50	71,4	100	50	33,3	100	100	100	-
Сколиоз	17,5	16,7	11,1	-	8,6	50	25	-	-	50	50	-
Дегенерация позвонков	75	33,3	11,1	-	57,1	100	25	66,7	71,4	50	50	-
Дистрофия позвонков	25	41,7	33,3	50	57,1	-	25	66,7	57,1	100	50	-
Деформация дисков	75	66,7	44,4	50	57,1	100	-	66,7	57,1	100	50	-
Дистрофия дисков	75	75	33,3	50	57,1	100	25	33,3	57,1	50	50	-
Грыжа Шморля	25	41,7	22,2	-	42,9	50	50	33,3	42,9	-	100	-
Артрозоартрит ДОС	25	66,7	11,1	50	14,3	-	-	33,3	14,3	50	50	-

Условные обозначения, здесь и далее: ДОС – дугоотростчатые суставы.

Также определены закономерности распределения лучевой симптоматики при дисфункциях в поясничном отделе и их сочетании с ближайшим (крестец) и отдаленным (шейный отдел) регионами (табл. 6). В данном аспекте выявлены наименьшие поструральные и дегенеративно-дистрофические нарушения при сочетании дисфункций крестца и поясничного отдела позвоночника и наибольшее количество рассматриваемых признаков – при наличии дисфункций в пределах только поясничного отдела позвоночника.

Таблица 6

**Распределение МРТ симптомов при различных дисфункциях, обнаруживаемых при грыжах и протрузиях межпозвонковых дисков**

Диагностические критерии	Область локализации дисфункции		
	ПОП	ПОП+К	ПОП+К+ШОП
Выпрямление лордоза	100	75	66,7
Сколиоз	27,9	25	33,3
Дегенерация позвонков	72,7	37,5	100
Дистрофия позвонков	63,6	25	66,7
Деформация дисков	90,9	62,5	100
Дистрофия дисков	90,9	75	100
Грыжа Шморля	45,5	75	-
Артрозоартрит ДОС	54,5	62,5	33,3

Условные обозначения: ПОП – поясничный отдел позвоночника; К – крестец; ШОП – шейный отдел позвоночника (область С0-С1).

**В заключение** отметим, что наименьшая продолжительность курсовой терапии в соответствии с принципами разработанной остеопатической коррекции при лечении больных с грыжами межпозвонковых дисков и наибольшая – при лечении пациентов с протрузиями отражает общие особенности дисфункциональных нарушений при этих нозопатологиях.

При грыжах дисков биомеханические нарушения распространены на поясничный отдел и ближайший регион – крестец, в то время как протрузии являют собой вторичное нарушение поясничного отдела, обусловленное более глобальными биомеханическими нарушениями, обусловленными постуральными проблемами и вышележащими нарушениями.

Следует признать, что выявление этих глобальных нарушений на клинко-диагностическом уровне является отдельной важной темой в проблематике данных исследований.

Также в число общих закономерностей вошла выявленная положительная корреляционная связь между продолжительностью курсовой терапии и лучевой симптоматикой, полученной при МРТ исследованиях, отражающей постуральное состояние поясничного отдела позвоночника и степень дегенеративно-дистрофических нарушений со стороны межпозвонковых дисков и позвонков.

В процессе исследований была отмечена обратно пропорциональная связь между количеством дисфункций в различных регионах и длительностью лечебного курса мануальной терапии. При большем количестве дисфункций длительность курса была короче и, наоборот, меньшее количество дисфункций встречалось у больных с длительными и пролонгированными курсами.

Такая закономерность может отражать процесс адаптации организма: ограниченное количество дисфункций соответствует адаптации биодинамики к длительно существующей проблеме, фактически, сформированной уже на гомеостатическом уровне, а больший набор дисфункций, в том числе и в отдаленных регионах, указывает на пока еще не сформированные паттерны движений. В данном случае устойчивый характер дисфункций при наличии протрузии либо грыжи МПД может вполне правомерно рассматриваться как вариант адаптации организма к заболеванию. В рамках этой закономерности может быть определена курабельность заболевания: больший набор дисфункций у больного определяет лучший прогноз при выполнении лечения за счет пока еще неустоявшегося паттерна движений в пораженном регионе тела.

Анализируя клинические аспекты проведенной работы можно с уверенностью заявить, что представленная методика мануальной терапии протрузий и грыж МПД поясничного отдела позвоночника способна внести весомый вклад в лечение больных с данными нозопатологиями.

### Список литературы

1. Алтунбаев, Р.А. Современная концепция клинко-лучевой диагностики дистрофической патологии позвоночника / Алтунбаев, Р.А., Камалов, И.И. // Ж. «Вертеброневрология». - 1998.-№1-С.10-13.
2. Ахадов, Т.А. Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника/ Ахадов, Т.А., Панов, В.О., Айххофф, У. // М.: ВИНТИ, 2000.-748 с.
3. Баева, Т.В. Возрастные особенности строения поясничного отдела позвоночника. МР – томографическое исследование. Автореф. дисс. канд.мед.наук. Санкт-Петербург: 2005.–21 с.
4. Вейн, А.М. Болевые синдромы в неврологической практике/ Вейн, А.М., Вознесенская, Т.Г. и др. // М.: «МЕДпресс», 1999.-372с.
5. Витько, Н.К. Клинико-лучевая диагностика дегенеративно-дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника. Автореф. дисс. канд. мед.наук. Обнинск: 1997.-С.23.
6. Камалов, И.И. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии в распознавании остеохондроза позвоночника и его осложнений/ Камалов, И.И., Рыжкин, С.А. // Ж. «Вертеброневрология». 2001.-№3-4.-С.5-8.
7. Мангал, Р.Магнитно-резонансная томография при травматических и дистрофических поражениях позвоночника. Автореф. дисс... канд. мед.наук. М.: 1999. –16 с.
8. Назаренко, Г.И. Вертеброгенная боль в пояснице. Технология диагностики и лечения / Назаренко, Г.И., Героева, И.Б., Черкашов, А.М., Рухманов, А.А. //М.: «Медицина», 2008. – 456 с.
9. Новосельцев, С.В. Остеопатический подход к лечению неврологических проявлений у пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями в пояснично-крестцовом отделе позвоночника/ Новосельцев, С.В. // Ж. «Мануальная терапия».- 2008.-2 (30).-С.25-28.



10. Новосельцев, С.В. Биомеханические нарушения у пациентов с грыжами поясничных дисков и их остеопатическая коррекция/ Новосельцев, С.В., Вчерашний, Д.Б. // Ж. «Мануальная терапия». 2009.-№ 3 (35).-С.64-72.
11. Орел, А.М. Рентгенодиагностика позвоночника для мануальных терапевтов. Том 1: Системный анализ рентгенограмм позвоночника. Рентгенодиагностика аномалий развития позвоночника/ Орел, А.М. // М.: Изд-кий дом «Видар», 2006.-312 с.
12. Ситель, А.Б. Мануальная терапия. Руководство для врачей/ Ситель, А.Б.// М.: Изд-во «Издатцентр», 1998.-304с.
13. Хабиров, Ф.А. Клиническая неврология позвоночника/ Хабиров, Ф.А.// Казань: 2001.-472 с.
14. Шмидт, И.Р. Особенности диагностики в мануальной медицине/ Шмидт, И.Р.// Ж. «Мануальная медицина». 1991.-№3.-С.25-32.
15. Шустин, В.А. Клиника и хирургическое лечение дискогенных пояснично-крестцовых радикуломиелоишемий/ Шустин, В.А., Панюшкин, А.И.// Л.: «Медицина», 1985.-176 с.
16. Barral, J-P. Manuelle Thermodiagnose, Urban & Fischer Verlag, Munchen/ Barral, J-P. //Jena, 2004-132 p.
17. Boyce, R.H. Evaluation of neck pain, radiculopathy, and myelopathy: imaging, conservative treatment, and surgical indications/ Boyce, R.H., Wang, J.C. // Instr.Course Lect. 2003.-№52.-P.489-495.
18. Frank, P. Rontgenologcle Diagnose und differentialdiadnose von Verletzungen der obegen Halswirbelsaule/ Frank, P. // Rontgenblatter. Bd. 1980.-33.-N 2.-P.67-76.
19. Jaubert, J. Hernie discable. Introduction an decodage biologique. Saint-Petersbourg, 2005.
20. Lewis, T.T. Radiological assessment of prolapsed disc/ Lewis, T.T. // Br. J. Hosp. Med. 1991.-Vol.46.-N.1.-P.48-51.
21. Lewit, K. Manuelle Medizin in Rahmen medizinischen Rehabilitation/ Lewit, K., Sachse, J., Janda, V. // Barth, Leipzig, 1987.-548 p.
22. Mitchell, F., Jr. The muscle energy manual/ Mitchell, F., Jr. // (Vol. 3), MET Press, 2001.-176 p.
23. Still, A.T. Osteopathy. Research and practice/ Still, A.T. // Eastland Press, 1992.-293 p.
24. Sutherland, W.G. The Cranial Bowl/ Sutherland, W.G.// Journal of the American Osteopathic Association 43 .April 1944.-P.348-353.
25. Upledger, J.E. Craniosacral therapy/ Upledger, J.E., Vredevoogd, J.D. // Seattle: Eastland Press, 1983. - P. 348.

## MANUAL THERAPY OF SPONDYLOGENIC PAIN SYNDROMES IN CASES OF PROTRUSIONS AND VERTEBRAL HERNIAS. CLINICAL AND DYAGNOSTICAL COMPARISONS

S.V. NOVOSELTSEV  
E.L. MALINOVSKY

<sup>1)</sup>*St. Petersburg institution  
of osteopathy, St. Petersburg*

<sup>2)</sup>*Publiccorporation  
"Rehabilitationcenter", Obninsk*

**e-mail: melich@mail.ru**

In the article the results of research degenerative and dystrophy changes of structures in lumbar region in cases hernias and protrusions of intervertebral disks, revealed by magnetic-resonance tomography at patients of various age groups are stated. The difference of morphological modifications of structures of a backbone for want of hernias and protrusions intervertebrales disks are revealed.

The correlation between a degree of structural modifications vertebrales and intervertebrales disks and productivity manual therapy of the patients with hernias and protrusions intervertebrales of disks executed on an original technique, developed c.m.s is certain S.V. Novoseltsev.

**Key words:** protrusion, hernias of intervertebral disks, lumbar spine, manual therapy, osteopathy, magnetic-resonance tomography.



## **КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕПОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ С ПОРАЖЕНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

**Д.С. СИЛИН<sup>1</sup>,  
А.И. КОНОПЛЯ<sup>1</sup>,  
С.М. ЯЦУН<sup>2</sup>,  
Е.В. ПИСЬМЕННАЯ<sup>1</sup>,  
Д.С. СУМИНА<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *Курский государственный  
медицинский университет*

<sup>2)</sup> *Курский государственный  
университет*

**e-mail: daryasumina@yandex.ru**

В комплексном лечении проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта применялся иммуномодулятор гепон. Результатом проведенного комплексного лечения явились нормализация состава клеток парадонтального кармана, выраженное корригирующее влияние на местный иммунитет, а также увеличение сроков ремиссии заболевания, по сравнению с пациентами, получавшими только традиционное лечение.

Ключевые слова: красный плоский лишай, гепон, воспалительный процесс, местный иммунитет.

Красный плоский лишай (КПЛ) – хронический, длительно текущий, дерматоз с многообразными клиническими проявлениями и вовлечением в процесс кожи, ее придатков (волос, ногтей) и слизистых оболочек, поражает преимущественно людей среднего возраста. По данным консультативной поликлиники ГУ ЦНИКВИ, из общего числа больных 1,3-2,4% составляют больные КПЛ [1]. Несмотря на значительную распространенность этого дерматоза, клиническое распознавание его представляет определенные трудности. Диагностические ошибки обусловлены разнообразием клинических проявлений и наличием атипичных форм [2, 3, 4]. При поражении слизистой полости рта высыпания чаще всего располагаются на слизистой оболочке щек, спинке языка, реже – на небе, в области десен, дна полости рта, на красной кайме губ [5, 6].

Клиническая картина высыпаний красного плоского лишая на слизистых разнообразна, но они могут быть идентичными, как на слизистой полости рта, так и на слизистой половых органов [7, 8]. Описывают округлые или полигональные мелкие папулы беловато-серые или фарфоровидные, группирующиеся и сливающиеся между собой, образуя нежные тонкие линии или сетку, напоминающую сетку Уикхема. В ряде случаев элементы сливаются в сплошной очаг в виде бляшки, напоминающий лейкоплакию. В случае эрозивно-язвенных очагов или буллезных элементов развиваются вторичное воспаление, болезненность. Лечение больных КПЛ является трудной задачей. Отсутствие ясных представлений о его этиологии и патогенезе определяет многообразие и недостаточную эффективность методов, предлагаемых для лечения [9, 10]. Каждая клиническая разновидность болезни требует индивидуального подхода к терапии [11, 12, 13, 14, 15]. Предложено много разнообразных методик лечения, причем особенно тяжела проблема терапии пациентов с поражением слизистой рта и гениталий. Слизистая оболочка полости рта является функциональным органом иммунной системы и одной из наиболее реактивных зон организма, вследствие чего часто вовлекается в патологические процессы, возникающие при заболеваниях, склонных к системности. Слизистая оболочка полости рта осуществляет гуморальные и клеточные реакции организма, обеспечивающие единство всей иммунной системы [16, 17]. При поражении слизистых оболочек используют растительные масла, ротокан, ромазулан, аппликации кортикостероидных мазей, адгезивную дентальную пасту солкосерил. В последние годы при эрозивно-язвенном КПЛ слизистых оболочек полости рта и гениталий наряду с кортикостероидами и противомаларийными препаратами с успехом применяется трихопол или его аналоги по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2-3 недель [8, 10].

В течение 2006 – 2010 гг на кафедре кожных и венерических болезней Курского государственного медицинского университета было обследовано (простое плацебо-контролируемое исследование) 76 пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта со следующими клиническими разновидностями:

- 1) типичная форма- 43,4% пациентов;
- 2) экссудативно-гиперемическая форма- 19,7% пациентов;
- 3) эрозивно-язвенная форма – 36,8 % больных.

Все пациенты были разделены на две группы, рандомизированные по полу, возрасту, сопутствующей патологии, типу поражения слизистой оболочки полости рта.



Рандомизацию проводили по мере поступления больных. Основная группа ( $n=36$ ) в комплексе с традиционным лечением получала иммуномодулятор гепон (ООО «Им-мафарма»).

Для сопоставления эффективности лечения пациенты второй группы (группа сравнения) ( $n=40$ ), получали аналогичное традиционное лечение, но без применения иммунокоррекции.

Все пациенты были санированы, у них также отсутствовали признаки воспаления в тканях пародонта. Лечение больных осуществлялось в соответствии со стандартом медицинской помощи больным красным плоским лишаем (приложение к приказу МЗ и СР РФ от 12.09.2005, № 566). В трех группах была использована единая система совокупной клинической оценки и одинаковые критерии оценки результатов лечения. Перед началом исследования все пациенты давали письменное информированное согласие на участие и публикацию результатов диагностики и лечения при сохранении конфиденциальной информации о самом пациенте. Особенностью гепона является хорошее всасывание на слизистых оболочках, особенно в ротовой полости, в том числе на поверхности эрозий и язв, повышая способность тканей к защите от инфекции и регенерации. Поэтому препарат можно принимать в виде орошений. Гепон активирует не только общую иммунную защиту организма, он активирует также местные защитные системы. Изменяя спектр синтезируемых клетками цитокинов, гепон повышает функциональную активность клеток человека. В частности, гепон индуцирует выработку  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -интерферонов, активирует нейтрофильные гранулоциты, привлекает моноциты (макрофаги) в зону воспаления, усиливает синтез антител против антигенов инфекционной природы. У больных с ослабленным иммунитетом гепон частично или полностью восстанавливает количество клеток в истощенных популяциях лейкоцитов и лимфоцитов, повышает ослабленные функции отдельных звеньев иммунитета и иммунной системы в целом [19, 20]. Учитывая такое комплексное действие препарата, нами было решено использовать гепон для лечения проявлений красного плоского лишая на слизистой полости рта. Используемый в настоящей работе способ подтвержден результатами исследования, проведенного в течение 2006-2010 гг. в клинике кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета, в котором были получены достоверные данные, подтверждающие эффективность комплексного подхода к лечению красного плоского лишая слизистой полости рта, предусматривающий коррекцию иммунологической реактивности больного.

Слизистые оболочки орошали 0,04% раствором гепона (разовая доза 0,002 г), для чего содержимое флакона растворяли в 5 мл воды для инъекций; с последующим прикладыванием на воспаленные участки слизистой марлевых салфеток, смоченных 0,04% раствором гепона (разовая доза 0,002 г) на 30 минут. Процедуры выполняли 1 раз в сутки, на курс 10 процедур. Полоскать рот и принимать пищу больным разрешалось не ранее, чем через час после применения гепона или физраствора.

В исследовании использован материал (слюна и ротовая жидкость), полученный от больных и 40 здоровых лиц. Состояние местного иммунитета ротовой полости оценивали с помощью цитологических методов (определение содержания клеточных элементов в жидкости парадонтального кармана). Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

**Клеточный состав и активность фагоцитарных клеток содержимого десневого кармана у здоровых лиц и больных красным плоским лишаем до лечения**

Показатели	Здоровые	Типичная	Экссудативно-гиперемическая	Эрозивно-язвенная
Ядра клеток (%)	4,2±0,3	9,7±1,0*	14,0±1,1*	16,0±1,5*
Разрушенные клетки (%)	4,1±0,7	19,0±2,0*	20,5±2,2*	28,8±0,2*
Эпителиальные клетки (%)	78,4±1,3	16,5±1,5*	16,0±1,5*	17,0±1,5*
Полиморфно-ядерные лейкоциты (%)	17,6±0,3	77,0±1,3*	69,0±1,0*	73,0±1,3*
Мононуклеарные лейкоциты (%)	3,1±0,2	6,5±1,4*	15,0±2,2*	16,0±1,8*

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с показателями здоровых лиц.

Таблица 2

**Клеточный состав и активность фагоцитарных клеток содержимого десневого кармана больных красным плоским лишаем после лечения**

Показатели	Здоровые	Типичная		Экссудативно-гиперемическая		Эрозивно-язвенная	
		Стандартная терапия	Гепоп	Стандартная терапия	Гепоп	Стандартная терапия	Гепоп
Ядра клеток (%)	4,2±0,3	8,5±0,5	6,3±0,7*, **	12,1±0,4*	7,9±0,5*, **	14,5±0,7*	9,6±1,1*, **
Разрушенные клетки (%)	4,1±0,7	12,5±1,4*	6,5±1,3*, **	11,7±1,1*	7,8±1,2*, **	17,7±1,2*	8,7±1,4*, **
Эпителиальные клетки (%)	78,4±1,3	54,2±1,7*	68,9±2,1*, **	44,2±2,2*	65,3±2,2*, **	48,0±1,5*	60,1±2,0*, **
Полиморфноядерные лейкоциты (%)	17,6±0,3	51,6±1,5*	22,5±1,8*, **	50,3±1,4*	20,4±1,9*, **	43,5±1,3*	20,9±1,2*, **
Мононуклеарные лейкоциты (%)	3,1±0,2	4,8±0,1*	3,1±0,1*, **	10,4±0,8*	4,2±0,3*, **	8,5±1,1*	5,8±1,7*, **

*Примечание:* различия показателей в группах достоверны при \* $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения, \*\* $p < 0,05$  по сравнению с показателями после стандартного метода лечения.

При проведении цитологического исследования мы установили, что после проведенного нами местного лечения процент целостности клеток преимущественно увеличился. Причем, количество эпителиальных клеток при использовании гепона увеличилось в среднем в четыре раза, число полиморфноядерных лейкоцитов уменьшилось примерно в 3,4 раза при всех клинических формах заболевания. Количество мононуклеаров на фоне комплексного лечения у больных с типичной формой красного плоского лишая уменьшилось вдвое и достигло нормальных значений, у больных с экссудативно-гиперемической формой – в 3,5 раза, а у больных с эрозивно-язвенной – примерно в 2,7 раза по сравнению с показателями до лечения. Аналогичные изменения наблюдались в группе, получавшей стандартную терапию, однако они были выражены в меньшей степени. Так, отмечалось увеличение количества эпителиальных клеток в 3,3 раза при типичной форме, в 2,7 раза – при экссудативно-гиперемической и в 2,8 раза – при эрозивно-язвенной. Количество полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеаров снижалось в среднем в 1,5 раза при всех клинических формах заболевания (табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют об активном купировании воспалительного процесса гепоном и влиянии данного препарата на индукцию регенерации тканей слизистой оболочки полости рта.

При исследованиях концентрации цитокинов в слюне было установлено, что у пациентов с высыпаниями красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта она была выше нормальной, однако степень такого повышения для разных медиаторов существенно варьировала. Содержание ФНО- $\alpha$  - ведущего провоспалительного иммуноцитокина острой фазы, при красном плоском лишае было повышено примерно в 6,5 раза при типичной и экссудативно-гиперемической формах и в 7,8 раза - при эрозивно-язвенной. Показатели количества в слюне ИНФ- $\gamma$  превышали нормальные в 10,8 раз при типичной и экссудативно-гиперемической формах и в 18,6 раза при эрозивно-язвенной. Уровень ведущего противовоспалительного цитокина - ИЛ-4 был снижен при всех клинических формах в 1,7, 1,9 и 2 раза соответственно.

Содержание иммуноглобулинов классов IgG; IgA, sIgA до лечения у всех пациентов был повышен, причем с утяжелением клинической формы заболевания данные показатели трансформировались в сторону процесса воспаления (табл. 3).

Таблица 3

**Содержание цитокинов и иммуноглобулинов в слюне  
до лечения больных красным плоским лишаем**

Форма Показатель	Здоровые	Типичная	Экссудативно- гиперемическая	Эрозивно- язвенная
ИНФ- $\gamma$ (пкг/мл)	42,44 $\pm$ 3,14	465,36 $\pm$ 4,4*	460,33 $\pm$ 8,55*	793,32 $\pm$ 122,11*
ФНО- $\alpha$ (пкг/мл)	122,65 $\pm$ 8,14	776,33 $\pm$ 18,76*	797,67 $\pm$ 26,86 *	944, 49 $\pm$ 13,34*,
IgA (г/л)	0,13 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,02*	0,23 $\pm$ 0,02	0,29 $\pm$ 0,04
sIgA (г/л)	0,50 $\pm$ 0,05	0,68 $\pm$ 0,1*	0,7 $\pm$ 0,05*	0,72 $\pm$ 0,06*
IgG (г/л)	0,09 $\pm$ 0,02	0,25 $\pm$ 0,1*	0,31 $\pm$ 0,10*	0,33 $\pm$ 0,24
ИЛ-4 (пкг/мл)	12,56 $\pm$ 0,7	7,46 $\pm$ 0,5*	6,73 $\pm$ 1,2*	6,2 $\pm$ 1,3*

*Примечание:*  $p < 0,05$  в сравнении с показателями нормы

На основании полученных нами данных необходимо отметить, что развитие красного плоского лишая сопровождается существенными изменениями состояния иммунных механизмов защиты ротовой полости, что выявляется при анализе состава клеток поддесневого кармана, а также содержания в слюне иммуноглобулинов и цитокинов.

В результате проведенной комплексной терапии в слюне больных отмечено уменьшение содержания ФНО -  $\alpha$  в 4,6 раза при типичной форме, в 4,5 раза – при экссудативно-гиперемической и в 5,1 раза – при эрозивно-язвенной. Содержание ИНФ- $\gamma$  также снижалось в 11, 13,6 и 5 раз соответственно при всех клинических формах заболевания. Кроме того, отмечалось достоверное увеличение содержания ИЛ-4 при всех формах заболевания, с достижением значений нормы.

На фоне стандартной терапии содержание провоспалительных цитокинов также снижалось, но в меньшей степени. Так, отмечалось снижение ФНО -  $\alpha$  в среднем в 3,5 раза при всех клинических формах заболевания, а ИНФ- $\gamma$  – в 4,1, 3,2 и 5,2 при типичной, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формах соответственно.

Изменение содержания провоспалительного ИЛ-4 на фоне стандартной терапии не имело статистической значимости, по сравнению с показателями до лечения.

У всех больных красным плоским лишаем после проведенного традиционного лечения в слюне отмечалась тенденция к снижению иммуноглобулинов классов IgG; IgA, sIgA, а после лечения гепоном содержание их в слюне при всех степенях тяжести достоверно снижалось (табл. 4).

Использование гепона при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта сопровождается нормализацией состава клеток парадонтального кармана: зарегистрировано преобладание эпителиоцитов над лейкоцитами, снижение количества разрушенных клеток. В процессе лечения зарегистрирована тенденция к нормализации содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов.

Таблица 4

**Содержание цитокинов и иммуноглобулинов в слюне  
после лечения больных красным плоским лишаем**

Форма Показатель	Здоровые	Типичная		Экссудативно- гиперемическая		Эрозивно-язвенная	
		Стандартная терапия	Гепон	Стандартная терапия	Гепон	Стандартная терапия	Гепон
ИНФ- $\gamma$ (пкг/мл)	42,44 $\pm$ 3,14	112,64 $\pm$ 13,66*	42,76 $\pm$ 10,66**	143,37 $\pm$ 12,64*	58,62 $\pm$ 10,14*,**	152,11 $\pm$ 7,2*	59,1 $\pm$ 7,4*,**
ФНО- $\alpha$ (пкг/мл)	122,65 $\pm$ 8,14	217,58 $\pm$ 18,62*	169,56 $\pm$ 11,62*,**	225,44 $\pm$ 38,24*	175,44 $\pm$ 18,21*,**	267,30 $\pm$ 4,18*	183,30 $\pm$ 24,18*,**

IgA (г/л)	0,13±0,05	0,2±0,02*	0,15± 0,06**	0,22±0,01*	0,18± 0,05**	0,26±0,03*	0,18± 0,02**
sIgA (г/л)	0,50±0,05	0,56±0,04*	0,50± 0,23*,**	0,58±0,12*	0,52± 0,12*,**	0,59±0,05*	0,53± 0,26*,**
IgG (г/л)	0,09±0,02	0,24±0,07*	0,14± 0,11*,**	0,32±0,14*	0,18± 0,05*,**	0,35±0,02*	0,29± 0,02*,**
ИЛ-4 (пкг/мл)	12,56±0,7	8,3±0,4*	11,2± 0,9,**	7,4±0,9*	10,9± 0,7**	7,5±1,2*	11,2±1,1**

*Примечание:* \*p<0,05: в сравнении с показателями нормы, \*\*p<0,05 в сравнении с показателями после стандартного лечения.

Использование гепона при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта сопровождается нормализацией состава клеток парадонтального кармана: зарегистрировано преобладание эпителиоцитов над лейкоцитами, снижение количества разрушенных клеток. В процессе лечения зарегистрирована тенденция к нормализации содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов.

Таким образом, сочетанное применение данного иммуномодулятора при различных формах красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта оказывает корригирующее влияние на местный иммунитет и обеспечивает большую клиническую эффективность лечения, чем стандартная терапия.

Данные изменения проявляются в различной степени в зависимости от формы патологии слизистой оболочки и отражают процессы воспаления в очаге поражения и активацию иммунных механизмов защиты (увеличение в клеточном составе мигрировавших в очаг полиморфноядерных и мононуклеарных лейкоцитов, рост содержания провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИНФ-γ), возрастание концентрации в слюне иммуноглобулинов IgG и IgA и цитокинов.

Результаты курса иммунокоррекции свидетельствуют о положительном клиническом эффекте, о котором можно судить по срокам ремиссии для различных клинических форм красного плоского лишая. У больных с типичной формой срок ремиссии удлинялся до 11,4±1,3 мес, с экссудативно-гиперемической - до 9,3±1,2 мес, с эрозивно-язвенной - 7,4±1,7 мес. При экссудативно-гиперемической форме отмечены быстрое исчезновение гиперемии, сокращение площади папулезных высыпаний. Поверхность эрозий очищалась, эрозии эпителизировались в течение 10-15 дней. Пациенты отмечали улучшение общего состояния, уменьшение и в ряде случаев исчезновение субъективных жалоб на дискомфорт, жжение, стянутость, боль. Для более тяжелой формы - эрозивно-язвенной - было характерно изменение слизистой оболочки рта, которая приобретала обычные цвет и вид; экссудация, отечность, застойно-гиперемированный фон нивелировались. Наблюдался процесс трансформации клинических форм в менее тяжелые.

Получив положительную динамику течения всех форм плоского лишая слизистой оболочки полости рта при применении гепона, мы разработали эффективную схему лечения заболевания с использованием этого иммуномодулятора.

Для иллюстрации позитивного действия гепона на состояние слизистой оболочки полости рта приводим выписку из истории болезни. Больной Н., 48 лет, история болезни № 718, поступил на стационарное лечение ОКВД г. Курска 10.04.2009 г. с диагнозом красный плоский лишай с поражением слизистой оболочки полости рта эрозивно-язвенной формы. Болен 2 года. Сопутствующих заболеваний в фазе обострения нет. Полость рта санирована. Диагноз подтвержден объективным исследованием.

Значения лабораторных показателей до проведения лечения были таковы: ядра клеток (%) – 17; разрушенные клетки (%) -29; эпителиальные клетки (%) -17; полиморфноядерные лейкоциты (%) -76; мононуклеарные лейкоциты (%) -17; ИНФ-γ (пкг/мл) -790; ФНО-α (пкг/мл) -950; IgA - 0,27; sIgA - 0,72; IgG - 0,34; ИЛ-4 (пкг/мл) -07,35.

Больной получал на фоне традиционной терапии препарат гепон (ООО «Иммфарма») путём орошения слизистых оболочек полости рта 0,04% раствором гепона с последующим прикладыванием на воспаленные участки кожи марлевых салфеток,



смоченных 0,04% раствором гепона на 30 минут. Перед применением препарата слизистая оболочка орошалась физиологическим раствором. Процедуры выполнялись 1 раз в сутки, на курс 10 процедур.

Значения лабораторных показателей после терапии: ядра клеток (%) -8; разрушенные клетки (%) -8; эпителиальные клетки (%) -60; полиморфно-ядерные лейкоциты (%) -21; мононуклеарные лейкоциты (%) -5; ИНФ- $\gamma$  (пкг/мл) -59; ФНО- $\alpha$  (пкг/мл) -184; IgA-0,17; sIgA-0,53; IgG-0,22; ИЛ-4 (пкг/мл) -52,3.

На 15-е сутки лечения слизистая оболочка полости рта приобретала обычные цвет и вид; экссудация и отечность полностью исчезли.

Таким образом, применение гепона в качестве местной терапии и в составе комплексной схемы лечения при различных формах красного плоского лишая слизистой полости рта оказывает корригирующее влияние на местный иммунитет и обеспечивает большую клиническую эффективность терапии, чем стандартная терапия.

Следовательно, используемый нами способ лечения поражений слизистой оболочки полости рта при красном плоском лишае позволяет достичь высокой эффективности лечения проявлений заболевания в короткие сроки, одновременно положительно влияя на местный иммунный статус.

### Список литературы

1. Чистякова, И.А. Красный плоский лишай / И.Л. Чистякова // *Consillium medicum: Дерматология.* - 2006. - С 31-33.
2. Атрофическая форма красного плоского лишая./ М.Н. Ежова, О.С. Миронова, О.А. Иваненко.// *Росс. журнал кожн. и вен. б-ней.* - 2002.- №6.- С. 10-15.
3. Клинико-морфологические особенности эритематозной формы красного плоского лишая./ С.С. Кряжева, Н.Н. Казанцева, Г.К. Спирина, Т.В. Орлова.// *Росс.журнал кожн. и вен. б-ней.* - 2001.-№5.- С. 23-26.
4. Кряжева, С.С. Случай сочетания необычной кольцевой и типичной формы Красного плоского лишая./ С.С. Кряжева.// *Росс. журнал кожн. и вен. б-ней.* - 2005-№1.- С. 28-30.
5. Рыбаков, А.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта. А. И. Рыбаков, Г.В. Банченко. // М., Медицина, 1978. - 167-171с.
6. Иванова, Е.В. Иммуноморфологические характеристики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта./ Е.В. Иванова, Ч.М. Рабинович, Н.Н. Тупицин. // *Стоматология.* - 2003. Т.80. №5. - С. 22 - 27.
7. Молочков, В.А. Эритематозная форма красного плоского лишая./ В.А. Молочков, Е.С. Снарская, С.С. Кряжева.// *Росс. журнал кожн. и вен. б-ней.* - 2006.-№5.- С. 41-44.
8. Петрова, Л.В. Клиника, патогенез и лечение красного лишая слизистой оболочки полости рта. Автореф. Дисс... д-ра мед. наук, М.- 2002.
9. Иванова, Н.Н. Психосоматическое состояние больных красным плоским лишаем. / Н.Н. Иванова, Р.А. Мансуров.// *Вестник дерматологии и венерологии.* - 2003.- №5. - С. 28-30.
10. Современные подходы к лечению красного плоского лишая слизистой полости рта // Ч.М. Рабинович.// *Стоматология.* - 2005.- Т.84. - №5. - С.28-31.
11. Патогенетическое обоснование кислородно-озоновой терапии в лечении красного плоского лишая /Л.Р.Плиева, А.А Халдин, И.В. Кошелева, В.С. Сускова.// *Росс.журнал кожн. и вен. б-ней.* - 2005.-№3.- С. 33-37.
12. Петрова, Л.В. Клиника, патогенез и лечение красного лишая слизистой оболочки полости рта. Автореф. Дисс... д-ра мед. наук, М.- 2002.
13. Hornstein, O.P. Inflammatory and systemic reactions of the mouth mucosa / O.P.Hornstein // *Arch.Otorhinolaryngol.* - 1976. - Bd.213, N1. - S. 287 - 331.
14. Анисимов, Т. В. Особенности реологических свойств крови у больных красным плоским лишаем./ Т.В. Анисимов, Ю.С. Бутов.// *Росс. журнал кожн. и вен. б-ней.* - 2003.-№5.- С. 39-41.
15. Рахматов, Г.Н. О состоянии слизистой оболочки полости рта у больных красным плоским лишаем./ Т.Н. Рахматов, Л.И. Ирсадиев.// *Вестник дерматологии и венерологии.* - 2001. - №3.- С. 31-33.
16. Спицина, В.И. Местная реактивность слизистой оболочки полости рта у больных красным плоским лишаем./ В.И. Спицина.// *Рос стоматологический журнал.* - 2002. - №4. - С. 18-20.



17. Кушлинский, Н.Е. Значение фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки рта./ Н.Е. Кушлинский. // Вестник постдипломного медицинского образования.-2003.-№3.-С. 61.

18. Гепон. Отечественный иммуномодулятор с противовоспалительной и противовирусной активностью для детей и взрослых. Пособие для врачей. Под ред. В.Ф.Учайкина // М., 2004. – С.22.

19. Оценка монотерапии иммуномодулятором «Гепон» пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов / Н.В.Шабашова, Е.С.Михайлова, Е.В.Фролова, А.В.Цимбалистов // Клин.стоматология. - 2006. – С.50 – 54.

## ESIMATING OF CLINICAL AND LABORATORY EFFECTIVENESS OF GEPON IN A COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH LICHEN RUBER PLANUS INVOLVING THE ORAL MUCOSA

D.S. SILIN<sup>2</sup>

A.I. CONOPLYA<sup>1</sup>

S.M. YATSUN<sup>2</sup>

E.V. PISMENNAYA<sup>1</sup>

D.S. SUMINA<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> **Kursk State Medical University**

<sup>2)</sup> **Kursk State University**

**e-mail: daryasumina@yandex.ru**

Immunomodulator Gepon has been used in the complex therapy of lichen ruber planus with the affection of the oral mucosa.

As a result of this therapy we noticed the normalization of parodontal sac cells' content, correction of the local immunity, prolonged remission terms compare to patients who received traditional therapy only.

Key words: lichen ruber planus, "Gepon", inflammatory process, local immunity.



УДК: 616.517-036.65:616.8-008.61

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ ТРЕВОГИ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

**Р.Г. ШАПОВАЛОВ<sup>1</sup>, Л.В. СИЛИНА<sup>1</sup>,  
И.И. БОБЫНЦЕВ<sup>1</sup>, С.М. ЯЦУН<sup>2</sup>  
Е.В. ПИСЬМЕННАЯ<sup>1</sup>, Д.С. СУМИНА<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> Курский государственный  
медицинский университет

<sup>2)</sup> Курский государственный  
университет

**e-mail: daryasumina@yandex.ru**

237 больных различными формами псориаза проходили полное клинико-физикальное обследование. Изучен психо-эмоциональный статус с помощью психологических опросников. Были обнаружены изменения психологической сферы в форме психических и соматических симптомов тревоги, что свидетельствует о выраженном нарушении ее нормального состояния. Выявленное превалирование частоты встречаемости некоторых симптомов находится в тесной зависимости от возраста пациентов, длительности заболевания и его формы (вульгарный псориаз, псориагическая артропатия и эритродермия).

Обнаруженные нами факты свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к выбору фармакопрепаратов, корректирующих психоэмоциональный статус больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз, психо-эмоциональное состояние, коррекция, психологические опросники.

Тревожное состояние хорошо знакомо каждому человеку, ответная реакция же на него зависит от его психологических особенностей. Клинически значимая тревога встречается у 5-7% в общей популяции и у 25% или более пациентов, наблюдающихся врачами-интернистами. Заболеваемость тревожными расстройствами в течение дальнейшей жизни может составлять более 30% [10]. Особое значение имеет синдром тревоги в подростковом и молодом возрасте, когда в дальнейшем она перерастает в депрессию. Депрессиям подвержены и обычные люди, и люди творческих профессий. Известны повторяющиеся тревожные эпизоды и тревожно-депрессивные периоды жизни поэтов Иосифа Бродского и Владислава Ходасевича, художников Винсента Ван Гога и Амедео Модильяни, актера Джона Траволты и певицы Лайзы Минелли. Каждый из них пытался самостоятельно справиться со своими тревожными состояниями, затем прибегал к помощи специалистов или корректировал их медикаментозно.

Психологический или биологический стресс вызывает нормальный/физиологический ответ организма человека, который, в свою очередь, проявляется тревожными симптомами различной выраженности и вегетативной дисфункцией. Как правило, эти симптомы преходящи, кратковременны и достаточно хорошо нивелируются самоконтролем человека и некоторыми его волевыми усилиями. Считается, что такое состояние подготавливает пациента со встречей с последующей стрессорной ситуацией. Тревожные симптомы учитываются врачом и приобретают диагностическую и клиническую ценность, если:

- 1) нарушаются физическая, социальная деятельности индивидуума, его профессиональная активность претерпевает трансформацию;
- 2) удлиняется время действия симптомов и их интенсивность;
- 3) выраженность уже имеющихся симптомов достигает тяжелой степени.

В настоящее время в практической деятельности выделяют психические и соматические симптомы тревоги. Физические, или соматические симптомы тревоги в большинстве случаев связаны с активацией вегетативной нервной системы.

К числу заболеваний, относящихся к психосоматическим, по праву относится и псориаз [1, 2]. Псориаз, или чешуйчатый лишай – хроническое воспалительное заболевание кожи, расцениваемое как системное, известное со времен античности, мультифакториальность возникновения которого не вызывает сомнений [5, 8, 9]. Среди этиопатогенетических факторов одним из лидирующих является психострессорное



воздействие различной степени выраженности, приводящее к дебюту болезни или его обострениям [1, 3, 4]. Течение болезни невозможно предсказать, но псориаз – болезнь – «спутник» человека на всю его жизнь [6]. Понятно, что наличие обширного патологического процесса на коже, захватывающего ее открытые участки, волосистую часть головы, ногти, сопровождающееся кожным зудом различной интенсивности, поражением суставов, чувством жжения кожи, ощущением неизбежного появления псориатических высыпаний вновь и вновь – все это способствует разбалансировке психоэмоционального статуса пациентов, появлению тревожных мыслей, ощущений, невротических и депрессивных симптомов. Именно поэтому рациональная психофармакотерапия является важной составной частью комплексной терапии псориатической болезни [7, 11]. Несмотря на то, что в большинстве случаев псориаз не угрожает жизни, тем не менее он является причиной серьезных психологических проблем и социальной дезадаптации. При обострении дерматоза у пациента, как правило, возникает тяжелый эмоциональный стресс, неудовлетворенность жизнью, значительное изменение уровня социально-психологического комфорта, ощущение собственной неполноценности. До 5% больных псориазом имеют выраженные депрессивные расстройства, особенно страдают молодые люди и лица среднего возраста в возрасте до 45 лет. В последние годы наблюдается рост заболеваемости псориазом, в том числе тяжелых форм дерматоза, рефрактерных к терапии. Поражая кожные покровы, опорно-двигательный аппарат, дерматоз оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и психологическое состояние, что определяет не только медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы [4]. При этом психические расстройства имеют не только клиническое, но и патогенетическое значение и в различной степени вовлечены в динамику кожной патологии [9].

Из психопатологических нарушений у больных псориазом часто выявляют эмоциональную неустойчивость, тревожность, раздражительность, депрессию [2, 5]. Возникновение первых псориатических высыпаний и дальнейших рецидивов у подавляющего большинства больных связано с эмоциональным напряжением, психическими травмами, хроническими стрессовыми ситуациями [9]. Помимо явной подчас хронологической зависимости между воздействием эмоционального стресса и развитием или рецидивом кожного страдания, выявляется нередко четкий параллелизм между тяжестью течения того или иного дерматоза и выраженностью функциональных расстройств высшей нервной деятельности. Возникновение или обострение кожного патологического процесса оказывается порой наиболее наглядным или даже первым признаком ухудшения психического состояния больного [7].

В различных исследованиях было показано, что личностная тревожность у больных, страдающих псориазом, выше реактивной, т.е. обострение соматической патологии при восприятии определённых стимулов лишь активизирует устойчивую индивидуальную предрасположенность субъекта к тревоге. Необходимо учитывать, что личностная тревожность характеризует устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие и реагировать на такие ситуации состоянием тревоги, являясь относительно стабильной и не связанной с ситуацией, поскольку является свойством личности. [6]. Реактивная тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью. Очень высокая реактивная тревожность вызывает нарушение внимания, иногда – тонкой координации. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, эмоциональными, невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями. Реактивная тревожность, наоборот, бывает вызвана какой-либо конкретной ситуацией [6].

Таким образом, влияние псориаза на качество жизни пациентов связано не только с клиническими проявлениями псориаза, характером течения, частотой обострений, давностью заболевания, субъективными проявлениями; а так же и с психоэмоциональным состоянием больного псориазом, его личностными особенностями. Исходя из этих позиций, можно утверждать, что выявление сложных психических и психосоматических взаимоотношений может способствовать повышению эффективности терапии псориатической болезни [3].



**Цель исследования** — изучение степени выраженности симптомов тревоги у больных различными формами псориаза в стадии обострения патологического процесса.

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находилось 237 больных различными формами псориаза (138 мужчин и 99 женщин, средний возраст —  $42 \pm 12,5$  лет), состоящих на учёте в Курском областном кожно-венерологическом диспансере и медико-консультативном центре г. Алексеевки, Белгородской области в 2006 – 2010 гг. Нами было обследовано 116 пациентов с диагнозом вульгарный псориаз (ВП), 95 – с диагнозом артропатический псориаз (АП) и 26 человек с псориатической эритродермией (ПЭ). Контрольную группу составили 35 здоровых лиц (25 мужчин и 10 женщин, средний возраст  $39 \pm 6,9$  лет).

Обследование включало осмотр дерматологом и консультацию психотерапевта. Нами было проведено анкетирование всех пациентов на предмет определения психических и соматических симптомов тревоги, наиболее часто встречающихся в клинической практике. Психическое состояние пациентов исследовалось методом психодиагностического тестирования (шкалы тревоги Спилберга и опросника Тейлора).

Шкала Ч.Д. Спилберга (шкала самооценки уровня тревожности) является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивной тревожности как состояния) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека). Показатели подсчитываются по специальным формулам и при интерпретации результат оценивается следующим образом: до 30 баллов - низкая тревожность; 31-45 баллов - умеренная тревожность; 46 и более — высокая тревожность.

Личностная шкала проявления тревоги Тейлора представляет собой опросник, состоящий из 50 утверждений. Оценка результатов исследования производится путем подсчета количества ответов обследуемого, свидетельствующих о тревожности. Суммарная оценка 40-50 баллов рассматривается как показатель очень высокого уровня тревоги, 25-40 баллов свидетельствует о высоком уровне тревоги, 15-25 баллов — о среднем (с тенденцией к высокому) уровне, 5-15 баллов о среднем (с тенденцией к низкому) уровне и 0-5 баллов о низком уровне тревоги.

Для оценки тяжести псориаза и эффективности проводимой терапии использовался индекс PASI, а для определения уровня качества жизни больных псориазом применялась специфическая анкета, разработанная и адаптированная для дерматологических больных «СКИНДЕКС – 29» [1, 8].

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием критерия Стьюдента, метода линейной корреляции Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение.

Проведенное нами исследование выявило, что дебют псориаза чаще выявлялся в возрасте от 28 до 46 лет (53,2%). По данным анамнеза в качестве триггерного фактора псориаза у наибольшего числа пациентов отмечались психоэмоциональное перенапряжение и стресс (68,2%), в меньшем числе случаев пациенты указывали на инфекционные заболевания (12,6%), злоупотребление алкоголем (7,7%), физические травмы (6,9%) и приём некоторых лекарственных препаратов (4,6%). Ни с чем не связывали возникновение псориаза 5,8 % больных.

Было отмечено, что у 47,3 % больных обострения псориаза возникали ежегодно, у 21,4 % рецидивы возникали два раза в год и чаще, у 22,8 % обострения возникали 1 раз в два года и реже, у 8,5 % пациентов высыпания появились впервые. Давность заболевания колебалась в широких пределах: 1 – 5 лет – у 12,2%, 6 – 10 лет – у 36,9%, более 10 лет – у 50,9 % больных псориазом.

При первичном обследовании клинические проявления псориаза характеризовались значительной распространённостью эфлоресценций на коже. Средний индекс PASI составил  $41,2 \pm 1,17$  ( $p < 0,05$ ).

При обследовании психического состояния пациентов методом психодиагностического тестирования по различным шкалам нами были выявлены психические нарушения, отраженные в табл. 1.

Таблица 1

**Степень выраженности психических симптомов тревоги у больных различными формами псориаза в стадии обострения заболевания**

№	Психические симптомы тревоги	Группы		
		ВП,% (n= 116)	АП,% (n= 95)	ПЭ,% (n= 26)
1	Раздражительность (Р)	65,4	70,5	100
2	Нарушение сна (НС)	60,2	65,4	95,2
3	Внутреннее напряжение (ВН)	45,4	50,6	57,5
4	Страх и мрачные предчувствия (СМ)	43,7	50,7	76,5
5	Нарушение концентрации (НК)	45,7	68,4	69,6
6	Повышенная чувствительность к соматическим ощущениям (склонность к ипохондрии) (ПСС)	34,2	45,3	90,2
7	Повышение старт ответа (импульсный, раздраженный ответ) (ПСО)	18,4	36,2	38,4

*Примечание:* ВП – вульгарный псориаз, АП – артропатический псориаз, ПЭ – псориазная эритродермия

Поскольку у одного больного могли наблюдаться несколько синдромов психических расстройств одновременно, сумма долей в группах более 100%. По данным проведенного нами исследования наиболее часто у пациентов встречались такие психические симптомы тревоги, как раздражительность, нарушение концентрации и нарушение сна. В половине случаев отмечались страх и мрачные предчувствия, а также состояние внутреннего напряжения. Склонность к ипохондрическим настроениям, а также повышение старт-ответа встречались реже.

Также нами была исследована степень выраженности соматических симптомов тревоги у больных инфильтративной формой псориаза в стадии обострения патологического процесса до начала терапии. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Степень выраженности соматических симптомов тревоги у больных различными формами псориаза в стадии обострения заболевания**

№	Соматические симптомы тревоги	Группы		
		ВП,% (n= 116)	АП,% (n= 95)	ПЭ,% (n= 26)
1	Мышечное напряжение	13,7	20,2	33,1
2	Тремор	14,4	41,5	40,8
3	Потливость	21,3	51,6	52,4
4	Сердцебиение	20,4	40,7	57,9
5	«Стеснение» в груди и дискомфорт	19,6	29,8	43,7
6	Дыхательный дистресс	6,5	16,9	37,8
7	Сухость во рту	10,4	30,4	75,6
8	Трудности глотания	2,3	7,5	12,4
9	Диарея	4,1	4,4	13,8
10	Учащенное мочеиспускание	3,6	13,7	26,7
11	Снижение сексуального интереса	14,6	34,8*	67,7
12	Головокружение	15,8	25,4	78,4
13	Онемение и/или парестезии в конечностях	7,2	87,6	85,4
14	Слабость	50,5	67,8*	91,3

*Примечание:* ВП – вульгарный псориаз, АП – артропатический псориаз, ПЭ – псориазная эритродермия.



Из представленной таблицы видно, что максимально часто у пациентов исследуемой группы в целом встречались симптомы тревоги, характерные для большинства лиц, болеющих любым заболеванием краткосрочно или длительно – это тремор, гипергидроз, сердцебиение, слабость, сухость во рту. Такие симптомы, как трудности глотания, диарея и учащенное мочеиспускание отмечались редко. При дальнейшей детализации частоты встречаемости симптомов нами выявлено, что симптомы, встречающиеся в целом по группе часто, приобретают наибольшее значение при осложнённых формах псориаза. Полученные результаты соответствуют данным литературы, указывающим на повышение уровня психической дезадаптации и наличие психосоматических влияний у больных различными формами псориаза [2]. По данным литературы, развернутые синдромы психических нарушений диагностируются у 64,8% больных псориазом, тогда как клинические проявления психических расстройств отсутствуют лишь у 22,2% больных псориазом [3].

Результаты психического состояния пациентов, оцененных методом психодиагностического тестирования, отражены в табл. 3.

Таблица 3

**Показатели различных шкал, отражающие психическое состояние и качество жизни пациентов, страдающих псориазом**

№	Показатели	Группы		
		ВП,% (n= 116)	АП,% (n= 95)	ПЭ,% (n= 26)
2	Личностная тревога по тесту Спилберга	43,7±0,84	44,3±0,89	46,4±1,17 <sup>1,2</sup>
3	Шкала Тейлора	31,7±0,97	35,5±0,67*	42,1±0,56 <sup>1,2</sup>
4	СКИНДЕКС-29	52,5±1,23	60,5±1,81*	61,1±1,86 <sup>2</sup>

*Примечание:* \* –  $p < 0,05 - 0,001$  – ВП в сравнении с АП; <sup>1</sup> –  $p < 0,05 - 0,001$  – АП в сравнении с ПЭ; <sup>2</sup> –  $p < 0,05 - 0,001$  – ВП в сравнении с ПЭ.

Проведенный анализ показал, что средние показатели реактивной и личностной тревоги по тесту Спилберга у больных осложнёнными формами псориаза достоверно превышали средние показатели среди больных вульгарным псориазом. Кроме того, нами было отмечено, что у больных более старшего возраста и длительно болеющих не наблюдалось активных жалоб на такие симптомы, как слабость, одышка, гипергидроз, так как пациенты интерпретировали их как своеобразный вариант «нормы» своего состояния. Более того, такие симптомы, как периодическое головокружение, сердцебиение проходили для пациентов инaperцептно (неосознаваемо). В группе молодых респондентов, болеющих недлительно, психологический статус оказывал более значительное влияние на качество жизни. Проблемы сексуального плана, парестезии кожи лица, конечностей, мышечное напряжение, возникающее периодически, беспокоили больных молодого и среднего возраста значительно больше, чем лиц более старшего возраста с длительным анамнезом болезни. Нами были выявлены положительные корреляции между величиной показателя реактивной тревоги и возрастом начала псориаза ( $r=0,38$ ;  $p < 0,05$ ), длительностью заболевания ( $r=0,35$ ;  $p < 0,05$ ), тяжестью заболевания определяемой клинической формой ( $r=0,65$ ;  $p < 0,05$ ).

По данным литературы, наиболее часто из всех психических нарушений в группе больных псориазом диагностируются синдромы расстройств личности, у большинства обследованных выявляются тревожные расстройства, в меньшей степени депрессивные расстройства и легкие когнитивные расстройства. В редких случаях обнаруживаются синдромы, которые можно отнести к расстройствам влечений [3].

Влияние псориаза на качество жизни пациентов связано с многочисленными факторами. Во-первых, это клинические проявления псориаза, характер течения, частота обострений, давность заболевания, субъективные проявления (зуд, жжение и т. д.), так называемые соматические факторы; во-вторых, психоэмоциональное состояние больного псориазом, его личностные особенности – психологические факторы; в-третьих, лечение кожного заболевания (постоянные материальные затраты, потеря времени и в ряде случаев необходимость пребывания в медицинском учреждении). Многими исследователями анализируется взаимосвязь клинических проявлений псориаза, психического состояния больных, вида терапии и показателей качества жизни. Как показало проведенное нами исследование, псориаз оказывает существенное влияние на качество жизни больных. Все больные псориазом в той или иной степени оценивали качество жизни как низкое по общим показателям и по шкале Скиндекс-29, характеризующих различные стороны жизни больного.

Таким образом, изучение особенностей психической сферы больных псориазом в нашем исследовании выявило высокую распространенность различных психических нарушений, что соответствует данным литературы [2,3,6,7,9]. Результаты психодиагностического исследования указывают на высокий уровень психической дезадаптации у больных псориазом. Кроме того, анализ сложных психосоматических взаимоотношений бесспорно будет способствовать повышению эффективности терапии всех форм псориаза. Следовательно, фармакопрепараты, действие которых направлено на коррекцию психо-эмоционального состояния и повышение устойчивости к стрессам, целесообразно включать в схему лечения псориаза.

#### Список литературы

1. Адашкевич, В.П. Диагностические индексы в дерматологии./В.П. Адашкевич – Москва: Медицинская книга, 2004. – 165 с.
2. Дороженко, И.Ю. Терапия психических расстройств в дерматологической практике: современный взгляд на проблему / И.Ю. Дороженко, А.Н. Львов // Рос. журн. кож. и вен. бол.- 2006.-№4.- С.16-21.
3. Особенности психической сферы у больных псориазом /Л.Н. Касимова [и др.]// Нижегородский медицинский журнал. – 2004. - № 1. – С. 8-12.
4. Кочергин, Н.Г. Псориаз: последние новости /Н.Г. Кочергин//Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. -2007. -№2. –С. 14–17.
5. Кочергин, Н.Г. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова // Рос. журн. кож. и вен. бол.- 2006.-№4.- С.11-15.
6. Павлова, О.В. Новые аспекты патогенетической терапии псориаза /О.В. Павлова// Вестн. дерматол.- 2005.-№6.- С.36-39.
7. Разнатовский, К.И. Роль психологических, сосудистых и гормональных нарушений в патогенезе дерматозов ладонно-подошвенной локализации/ К.И. Рознатовский// Журн. дерматовенерол. и косметол.- 1996. -№1.-С. 25-29.
8. Собчик, В.Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности. Метод. руководство./В.Н. Собчик - М; 1990; 75 с.
9. Якубович, А.И. Психотерапия тревожных состояний у больных псориазом / А.И. Якубович, Н.Н. Новицкая // Сибирский медицинский журнал.- 2008.-№4.- С.97-99

#### REVEALING A DEGREE OF ANXIETY SYMPTOMS IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF PSORIASIS WITHIN A STAGE OF EXACERBATION

R.G. SHAPOVALOV<sup>1</sup>, L.V. SILINA<sup>1</sup>,  
I.I. BOBINCEV<sup>1</sup>, S.M. YATSUN<sup>2</sup>,  
E.V. PISMENNAYA<sup>1</sup>, D.S. SUMINA<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> *Kursk State Medical University*

<sup>2)</sup> *Kursk State University*

*e-mail: daryasumina@yandex.ru*

We observed 237 patients with different forms of psoriasis. All the patients underwent full clinical investigation. It has been noticed that patients, suffering from different forms of psoriasis, had evident changes of psychological sphere, deviating from normal condition, such as psychic and somatic anxiety symptoms. Revealed prevailing of the rate of some symptoms has a close dependence on the age of the patients and duration of a disease. These facts prove a necessity of a differential choice and administration of drugs, correcting psychoemotional status of patients with psoriasis.

Key words: psoriasis, psychological changes, psychoemotional condition.



УДК 577.152.17:547.414.2:577.27:616.2-002

## ВЛИЯНИЕ 3-НИТРОТИРОЗИНА НА ФОРМИРОВАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ ВОСПАЛЕНИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

**Л.М. ОГОРОДОВА**  
**И.В. ПЕТРОВА**  
**К.Ю. РУКИН**

*Сибирский государственный  
медицинский университет,  
г. Томск*

*e-mail: lm-ogorodova@mail.ru*

Аллергическое воспаление дыхательных путей представляет собой каскад процессов с участием многих клеток и медиаторов и является сложным по регуляции. Важное место среди медиаторов занимает NO и его метаболиты. В результате действия активных форм NO развивается либо окислительный стресс, либо нитрозилирующий стресс с образованием нитритов, нитрозоаминов, 3-нитротирозина (3-НТ). В регуляции иммунного ответа и развитии аллергических реакций ключевую роль играют Т-регуляторные клетки, которые в условиях нитрозилирующего стресса созревают в присутствии высоких концентраций 3-нитротирозина. Цель исследования: установить влияние 3-нитротирозина на формирование иммунного ответа с участием Т-регуляторных клеток при аллергическом воспалении. В исследовании принимали участие больные легкой персистирующей и тяжелой астмой. Культивирование мононуклеаров проводили в присутствии 3-НТ и без него. Анализ субпопуляций Т-reg клеток осуществляли методом проточной цитофлуориметрии. У пациентов с астмой количество регуляторных Т-клеток с фенотипом CD4+CD25+ достоверно ниже, чем у здоровых доноров. Количество CD4+/CD25+high при тяжелой астме составило в 1,5 раза больше, чем при легкой астме и у здоровых доноров. Высокая концентрация 3-НТ при тяжелой астме приводит к увеличению популяции регуляторных клеток с фенотипом CD4+FOXP3+ и снижению количества CD4+CD25+ Treg.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дендритные клетки, 3-нитротирозин.

По современным представлениям воспаление дыхательных путей является основным морфологическим признаком бронхиальной астмы, определяющим ее клинико-функциональные проявления. Воспаление в бронхиальной стенке сопровождается интенсивным образованием токсических метаболитов NO и формированием нитрозилирующего стресса. В предыдущих исследованиях нами установлено, что накопление 3-нитротирозина (3-НТ) в дыхательных путях при тяжелой астме ассоциировано с формированием особого морфологического паттерна воспаления, признаками которого является снижение плотности эозинофилов, снижение объемной плотности реснитчатых эпителиоцитов и увеличение плотности нейтрофилов [1].

В регуляции иммунного ответа и развитии аллергических реакций ключевую роль играют Т-регуляторные клетки (Т-reg) [2]. Субпопуляция Т-регуляторных клеток фенотипически и функционально является гетерогенной, что дает основания полагать, что морфологический паттерн воспаления связан с определенным типом Т-регуляторных клеток. Созревание и дифференцировка субпопуляций Т-регуляторных клеток происходит непосредственно в ткани. В условиях нитрозилирующего стресса Т-регуляторные клетки созревают в присутствии высоких концентраций 3-нитротирозина, который, возможно, влияет на реализацию супрессорного действия Т-регуляторных клеток на Th1 и Th2 лимфоциты либо путем прямой цитотоксичности, либо через формирование в очаге воспаления определенного цитокинового профиля.

Таким образом, важно установить влияние токсических метаболитов оксида азота, таких как 3-нитротирозин, на формирование фенотипа иммунного ответа при бронхиальной астме.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали больные легкой персистирующей (n=15) и тяжелой (n=15) бронхиальной астмой (мужчины и женщины, средний возраст 35,12±1,61 лет). Группу контроля составили практически здоровые доноры (средний возраст 34,25±2,33 лет). Диагноз и тяжесть заболевания определяли в соответствии с рекомендациями международного согласительного документа GINA.

Культивирование мононуклеаров проводили в присутствии 3-НТ и без него: на 2,5 мл раствора Фиколла наслаивали 5 мл цельной гепаринизированной крови, центрифугировали 7 мин при 3000 об/мин, собирали интерфазу в чистую пробирку, отмывали: 5-10 мл среды RPMI. Затем центрифугировали 7 мин при 3000 об/мин. Супернатант сливали, осадок тщательно ресуспендировали. Доводили объем клеточной суспензии до 1 мл средой RPMI (10% FCS/RPMI). Рабочая концентрация клеток составляла  $2 \times 10^6$ /мл. Помещали клетки в рабочие лунки планшета, добавляли 3-НТ в концентрации 10 нг/мл, инкубировали при 37°C 72 часа. Часть клеток инкубировали без добавления 3-НТ. После инкубации собирали содержимое лунок и переносили в центрифужные пробирки. Центрифугировали 7 мин при 1000 об/мин, сливали надосадок, клетки ресуспендировали в 1 мл раствора (PBS+ЭДТА+азид Na+AB) и переносили в цитометрические пробирки. Добавляли соответствующие поверхностные АТ (анти-CD25, анти-CD4) и инкубировали в темноте при комнатной температуре 15 мин. Затем клетки отмывали теплым раствором (PBS+ЭДТА+азид Na), хорошо ресуспендировали и заливали 1% параформальдегидом, инкубировали 15 мин при комнатной температуре в темноте, затем заливали 3 мл раствора (PBS+ЭДТА+азид Na) и оставляли клетки на ночь в холодильнике. Затем клетки осаждали и заливали 1 мл 0,2% раствора Твин-20. Инкубировали 15 мин при комнатной температуре в темноте. После этого отмывали (PBS+ЭДТА+азид Na). Проводили инкубацию с внутриклеточными антителами (анти-FOXP3) при комнатной температуре в темноте в течение 20 мин, после чего клетки отмывали в 3 мл раствора (PBS+ЭДТА+азид Na). Надосадок сливали и заливали клетки 0,5 мл фиксирующего раствора.

Анализ субпопуляций T-reg клеток (CD4+CD25+, CD4+CD25+(high), CD4+FOXP3+) осуществляли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител на проточном цитофлуориметре BD FACS Calibur (США) в соответствии с протоколом. Статистический анализ данных проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев, методов дискриминантного и лог-регрессионного анализа.

**Результаты.** T-клетки модулируют иммунный ответ, способствуют развитию клеточного (Th1) и гуморального (Th2) иммунитета, также они могут подавлять иммунный ответ. Присутствующая естественная популяция CD4+CD25+ T-клеток (T-reg) генерируется в тимусе, кроме того, на периферии может происходить индуцированная продукция CD4+ из нерегуляторных T-клеток. T-reg не препятствуют клеточной активации, но супрессируют текущий иммунный ответ и предотвращают развитие хронической иммунопатологии. В настоящий момент выделяют три основные субпопуляции регуляторных клеток: CD4+CD25+(high)-T-лимфоциты, или натуральные регуляторные клетки (Tnr), а также Th3 и Tr1, или индуцибельные регуляторные клетки (Tir).

В результате анализа субпопуляции T-регуляторных клеток, полученных в отсутствие 3-НТ, установлено, что у пациентов с астмой количество регуляторных T-клеток с фенотипом CD4+CD25+ было достоверно ниже, чем у здоровых доноров ( $31,06 \pm 2,1\%$  при легкой БА и  $35,05 \pm 1,7\%$  при тяжелой БА против  $41,81 \pm 3,9\%$  в группе контроля,  $p < 0,05$ ) (табл. 1). T-регуляторные клетки выполняют протективную функцию при иммунопатологии, а их способность регулировать Th1 и Th2 ответ ослабляет проявление воспалительных реакций.

Количество CD4+/CD25+high при тяжелой астме составило  $2,64 \pm 0,52\%$ , что в 1,5 раза больше, чем при легкой астме и у здоровых доноров ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Характер воспаления у больных тяжелой БА, в отличие от пациентов, страдающих легкой формой заболевания, приобретает многие черты, присущие хронической обструктивной болезни легких, включая высокое содержание нейтрофилов в периферическом инфильтрате, признаки оксидативного и нитрозилирующего стресса и резистентность к терапии кортикостероидами. Некоторые авторы связывают изменения в картине воспаления как раз с накоплением субпопуляций клеток, имеющих фенотип CD4+CD25+(high) и Th17-клеток [3]. Регуляторная функция CD4+CD25+(high)-T-клеток осуществляется посредством оказания цитотоксического эффекта на клетку-мишень при помощи перфорина, гранзима А и CD18 без участия Fas (CD95) [4, 5]. Мишенями цитотоксичности могут быть рядом расположенные CD4+/-, CD8+-T-клетки, моноциты, дендритные клетки (ДК), антигенпрезентирующие В-клетки. Еще один ме-



ханизм супрессии периферических Т-клеток, используемый T<sub>reg</sub> – связывание молекул В7 (костимулирующие молекулы CD80, CD86) на клетках-мишенях, через которые идет негативный сигнал. Клетки-мишени с низким уровнем экспрессии В7 устойчивы к супрессорным влияниям CD4+CD25+(high) лимфоцитов [6].

Таблица 1

**Фенотип Т-регуляторных клеток у пациентов с различной тяжестью бронхиальной астмы**

Формы БА	CD4+CD25+, %	CD4+CD25+high, %	CD4+FoxP3+, %
Легкая персистирующая	31,06±2,1 p<0,05	1,36±0,34	7,09±1,1
Тяжелая	35,05±1,7 p<0,05	2,64±0,52 p<0,05 p1<0,05	9,91±1,4 p<0,05 p1<0,05
Группа контроля	41,81±3,9	1,56±0,21	8,13±0,9

p<0,05 по сравнению с группой контроля;  
p1<0,05 по сравнению с легкой БА.

Одним из маркеров развития и функционирования Т-рег является молекула FoxP3 (Fork-head Box Protein 3), входящая в состав семейства белковых транскрипционных факторов (forkhead transcription factor). Foxp3 является важнейшим маркером дифференциации и развития CD4+CD25+ Treg. Мутации в гене FoxP3 вызывают сцепленный с X-хромосомой синдром (IPEX), включающий иммунодисрегуляцию. У пациентов с IPEX повышена частота встречаемости аутоиммунных и воспалительных заболеваний [6]. Генетический дефицит Foxp3 у мышей сопровождается чрезвычайно низким уровнем тимических и периферических Т-рег в сочетании с высоким риском развития аутоиммунных заболеваний, а разрушение эквивалента FoxP3 у мышей приводит к развитию аутоиммунных заболеваний и неконтролируемой лимфоидной пролиферации [Fehervari Z., Sakaguchi S. CD4(+) Tregs and immune control [7]. Установлено, что FoxP3 оказывает негативный эффект на активацию Т-клеток, вероятно, вследствие угнетения действия цитокинов, в частности, IL-2 [8, 9].

Экспрессия FoxP3 Т-регуляторными клетками при тяжелой астме достоверно выше, чем при легкой астме и в группе контроля (9,91±1,4% против 7,09±1,1% и 8,13±0,9% соответственно, p<0,05) (табл. 1). Увеличение количества Т-рег клеток и повышение экспрессии FoxP3 у пациентов с тяжелой БА может быть связано с адаптивным механизмом в ответ на хроническое аллергическое воспаление. Достоверных различий по экспрессии Foxp3 в Treg у больных легкой астмой и у здоровых доноров обнаружено не было.

В таблице 2 представлены результаты изучения влияния токсического метаболита оксида азота 3-нитротирозина на состав субпопуляции регуляторных клеток.

Таблица 2

**Влияние 3-нитротирозина на состав субпопуляции Т-регуляторных клеток у пациентов с бронхиальной астмой**

Формы БА	3-НТ, нг/мл	Фенотип Т-регуляторных клеток		
		CD4+CD25+, %	CD4+CD25+high, %	CD4+FoxP3+, %
Легкая	10	0,96±0,25 p<0,05	4,47±1,35 p<0,01	0,89±0,31 p<0,05
Тяжелая	10	0,87±0,40 p<0,05	13,58±5,11 p<0,05 p1<0,05	9,72±3,22 p<0,05 p1<0,05
Группа контроля	10	4,25±1,21	9,86±2,03	3,73±1,65

p<0,05 по сравнению с группой контроля;  
p1<0,05 по сравнению с легкой БА.



При культивировании мононуклеаров (МН) больных легкой персистирующей бронхиальной астмой с 3-НТ в концентрации 10 нг/мл, количество CD4+CD25+(high)-Т-лимфоцитов составило  $4,47 \pm 1,35\%$ , что достоверно ниже, чем при тяжелой астме и в группе контроля ( $13,58 \pm 5,11\%$  и  $9,86 \pm 2,03\%$  соответственно,  $p < 0,01$ ). Число CD4+CD25+ и CD4+CD25+FoxP3+ Т-клеток составило  $0,96 \pm 0,25\%$  и  $0,89 \pm 0,31\%$  соответственно, что также достоверно ниже, чем у здоровых доноров ( $4,25 \pm 1,21\%$  и  $3,73 \pm 1,65\%$ , соответственно,  $p < 0,01$ ).

При культивировании МН больных тяжелой астмой с 3-НТ в концентрации 10 нг/мл количество CD4+CD25+(high) и CD4+CD25+FoxP3+ регуляторных Т-лимфоцитов было достоверно выше, чем при легкой астме и в группе контроля (табл. 2). В тоже время при тяжелой астме наблюдалась тенденция к снижению количества CD4+CD25+ Т-reg:  $0,87 \pm 0,40\%$  против  $0,96 \pm 0,25\%$  при легкой астме, однако различие было недостоверным. Наибольшее количество Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4+CD25+ отмечено в группе контроля.

Высокая концентрация 3-НТ при тяжелой астме приводит к увеличению популяции регуляторных клеток, экспрессирующих FoxP3. С одной стороны клетки с фенотипом CD4+CD25+FoxP3 обладают супрессорной активностью в отношении эффекторных клеток и оказывают ингибирующий эффект на иммунные процессы, с другой являются важным фактором для стимуляции Т-регуляторных клеток. Кроме того, эти клетки выделяют TGF $\beta$ , который является медиатором ремоделирования бронхов и своеобразным «панстимулятором» синтеза других факторов роста, концентрация которых повышена при ремоделировании тканей стенки бронхов. Факторы роста фибробластов, хондроцитов, остеобластов стимулируют избыточную пролиферацию соединительной ткани. Это соответствует морфологической картине воспаления при тяжелой астме, характеризующейся значительным утолщением базальной пластинки, высоким объемом соединительной и снижением доли железистой ткани.

В то же время, при тяжелой астме на фоне высокой концентрации 3-НТ наблюдается снижение количества CD4+CD25+ Treg, продуцирующих большое количество ИЛ-10 и обладающих супрессорной активностью. В патогенезе аллергических заболеваний ИЛ-10 представляет особый интерес. ИЛ-10 описан как ингибитор активности Th1, он способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая аллергическую реактивность организма, подавляет развитие гиперчувствительности замедленного типа. ИЛ-10 подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, продуцируемых Th1 и Th2 активированными клетками. Он также подавляет экспрессию молекул МНС II класса, препятствует активации тучных клеток и эозинофилов, супрессирует функциональную активность макрофагов. Таким образом, действие ИЛ-10 направлено на подавление воспаления. Соответственно, уменьшение при тяжелой бронхиальной астме количества клеток, продуцирующих этот цитокин, приводит к персистенции воспаления и терапевтической резистентности.

Полученные результаты свидетельствуют о влиянии 3-НТ на формирование субпопуляции Т-регуляторных клеток и, как следствие, особого паттерна воспаления результатом которого является ремоделирование бронхиальной стенки, необратимая бронхообструкция и терапевтическая резистентность.

### Список литературы

1. Козина, О.В. Вклад токсических метаболитов NO в формирование эозинофильного воспаления при бронхиальной астме / О.В. Козина, Л.М. Огородова, Е.А. Геренг и др. // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 69–73.
2. CD4+ T cell response elicited by different subsets of human skin migratory dendritic cells / A.E. Morelli, J.P. Rubin, G. Erdos [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol.175. – P. 7905–7915.
3. Пухальский, А.Л. Влияние стероидной терапии на течение бронхиальной астмы / А.Л. Пухальский, Г. В. Шмарина, К. А. Зыков, В.А. Алешкин // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2009. – № 6. – С. 3–9.
4. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death / W.J. Grossman, J.W. Verbsky, W. Barchet [et al.] // Immunity. – 2004. – Vol.21. – P. 589–601.
5. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator / C.B. Thompson, J.P. // Immunity. – 1997. – Vol. 7, № 4. – P. 445 – 450.



6. «Иммунология» 7-е издание./ Д. Мейл [и др.] // М., 2007, 568 с..
7. CD4(+) Tregs and immune control / Z. Fehervari, S. Sakaguchi, W.J. Grossman, J.W. Verbsky, W. Barchet [et al.] // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol.114. – P. 1209–1217.
8. Generalized autoimmune disease in interleukin-2-deficient mice is triggered by an uncontrolled activation and proliferation of CD4+ T cells / B. Sadlack, J. Lohler, H. Schorle [et al.] // J. Eur. Immunity. – 1995. – Vol.25. – P. 3053 – 3059.
9. Cutting edge: IL-2 is critically required for the in vitro activation of CD4+CD25+ T cell suppressor function / A.M. Thornton, E.E. Donovan, C.A. Piccirillo, E.M. Shevach // J. Immunol. – 2004. – Vol.172. – P. 6519–6523.

## EFFECT OF 3- NITROTYROSINE ON THE FORMATION OF THE SUBPOPULATION OF T-REGULATORY CELLS IN AIRWAYS INFLAMMATION

Allergic airway inflammation is a cascade of processes involving many cells and mediators and a complex of regulation. Important place among the mediators is NO and its metabolites. As a result of the active forms of NO or oxidative stress develops, or nitrosilating stress with the formation of nitrites, nitrosamines, 3- nitrotyrosine. In the regulation of immune response and the development of allergic reactions play a key role of T-regulatory cells, which are under nitrosative stress ripen in the presence of high concentrations of 3-nitrotyrosine. Objective: to establish the effect of 3-nitrotyrosine on the immune response involving T-regulatory cells in allergic inflammation. The study involved patients with mild persistent and severe asthma. Cultivation of mononuclear cells was performed in the presence of 3-nitrotyrosine without him. Analysis of subpopulations of T-reg cells were analyzed by Flow Cytometric. In patients with asthma, the number of regulatory T cells with the phenotype CD4+CD25+ was significantly lower than in healthy donors. The number of CD4+CD25+ high in severe asthma was 1,5 higher than in mild asthma and in healthy donors. High concentrations of 3-nitrotyrosine in severe asthma leads to an increase in population of regulatory cells with the phenotype of CD4+FOXP3+ and decrease the number of CD4+CD25+ Treg.

L.M. OGORODOVA

I.V. PETROVA

K.Y. RUKIN

**Siberian State Medical University,  
Tomsk**

**e-mail: [lm-ogorodova@mail.ru](mailto:lm-ogorodova@mail.ru)**

Key words: bronchial asthma, dendritic cells, 3-nitrotyrosine.

## ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ ИММУНОМАКСА И ФЕРРОВИРА

**Ю.А. РОГОВА**  
**Л.В. СИЛИНА**  
**В.Я. ПРОВОТОРОВ**

*Курский  
государственный  
медицинский  
университет*

**e-mail:rogovayu@yandex.ru**

Под нашим наблюдением находились 120 больных опоясывающим лишаем, получавших различные виды терапии: стандартную терапию (ацикловир), и, наряду со стандартной, иммуномакс и ферровир. Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии иммуномодуляторов на клиническое течение опоясывающего лишая и иммунные механизмы защиты организма, что позволяет считать их использование целесообразным в комплексной терапии этой инфекции.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, иммуномакс, ферровир, иммунный статус, опоясывающий лишай.

Опоясывающий герпес является одним из распространенных заболеваний кожи, для которого в последнее время характерен неуклонный рост заболеваемости. Лечение пациентов, страдающих опоясывающим герпесом, продолжает оставаться актуальной проблемой медицины, несмотря на постоянно пополняющийся арсенал специфических и неспецифических противогерпетических препаратов. В современной медицине выделяют три основных аспекта терапии герпетической инфекции: применение противовирусных химиопрепаратов, иммунотерапия или комбинация этих методов [1, 3, 5]. Естественным является применение многими авторами различных иммуномодуляторов и адаптогенов растительного происхождения. Известно, что важным звеном в системе иммунологической защиты организма являются интерфероны. Субстратом терапевтического эффекта индукторов интерферонов являются системы образования эндогенного интерферона организма. Помимо этиотропного действия индукторы интерферона обладают иммуномодулирующим свойством, что определяет их эффективность в отношении широкого круга заболеваний [2, 6, 7].

Таким образом, поиск в ряду соединений природного и синтетического происхождения новых эффективных индукторов интерферонов является актуальной задачей.

**Целью нашей работы** является изучение целесообразности включения иммуномакса и ферровира в комплексное лечение опоясывающего лишая на основании клинических и лабораторных критериев эффективности терапии.

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находились 120 пациентов, страдающих опоясывающим герпесом различной локализации. Клиническое обследование и лечение больных опоясывающим лишаем осуществлялось на базе областного государственного учреждения здравоохранения (ОГУЗ) "Курская областная клиническая инфекционная больница имени Н.А. Семашко" и в отделении платных услуг ОГУЗ "Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер" в период 2006-2010 гг.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 41 до 60 лет.
2. Отсутствие обострений соматических заболеваний на момент обследования.
3. Отсутствие онкологических заболеваний, заболеваний крови, сахарного диабета.
4. Наличие эритематозных, эрозивных, эрозивно-язвенных поражений кожи.
5. Среднетяжелое течение заболевания.

В ходе исследования пациенты были рандомизированы на три группы методом случайной выборки, которые были сопоставимы по полу, возрасту, площади поражения кожи и срокам обращения за медицинской помощью. Мужчин было 63, женщин 57. Нами были исключены лица старше 60 лет по причине несопоставимости у них показателей состояния иммунной системы с лицами более молодого возраста и абсолют-



ного преобладания в этой популяции хронических соматических заболеваний, длительно протекающих, требующих постоянного фармакологического лечения и искажающих необходимые нам результаты. Лица молодого возраста также не входили в группу исследования по причине высокой активности иммунитета.

1 группу составили 40 больных, получавших стандартную терапию – ацикловир в дозе 400 мг 5 раз в сутки внутрь.

Ацикловир является синтетическим аналогом пуриновых нуклеозидов. Обладает противовирусным, противогерпетическим действием. Ацикловира трифосфат взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой, включается в цепочку вирусной ДНК, вызывает обрыв цепи и блокирует дальнейшую репликацию вирусной ДНК без повреждения клеток хозяина.

Во 2-ой группе были 40 больных, получавших стандартную терапию (ацикловир) и иммуномакс курсом из 6 инъекций, по 200 ЕД внутримышечно, один раз в день;

Иммуномакс (ООО «Иммафарма», Москва) является иммуномодулирующим препаратом растительного происхождения для парентерального введения. Иммуномакс усиливает механизмы иммунной защиты при вирусных и бактериальных инфекциях. Препарат также активизирует образование антител против чужеродных агентов.

3 группу составили 40 пациентов, получавший стандартную терапию (ацикловир) и ферровир в течение 5 дней по 5 мл препарата 1 раз в сутки внутримышечно.

Ферровир ( ЗАО ФП «Техномедсервис», Россия ) – противовирусный и иммуностимулирующий препарат для применения в комплексной и монотерапии острых и хронических инфекционных заболеваний, вызываемых различными РНК- и ДНК-содержащими вирусами.

Ацикловир назначался с момента первичного обращения, иммуномакс и ферровир – после нормализации температуры тела (через 5-7 дней с момента клинических проявлений и кожных высыпаний).

Пациенты обращались за медицинской помощью в первые 3-4 дня от начала заболевания. Диагноз устанавливался на основании: жалоб пациентов на возникшие высыпания на коже, анамнеза заболевания, объективных данных – появление на коже и слизистых единичных или сгруппированных везикул на гиперемизированном отечном фоне. В дальнейшем диагноз подтверждался положительными реакциями ИФА и ПЦР сыворотки крови. Все пациенты проходили полное клинико-физикальное обследование, которое включало жалобы, анамнез жизни и заболевания, данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов диагностики и лечения при сохранении конфиденциальной информации о самом пациенте.

Наиболее частая локализация герпетических высыпаний наблюдалась по ходу межреберных нервов – у 46 пациентов (38%), у 35- по ходу плечевого сплетения (28,9%), в проекции лицевого и тройничного нерва – у 30 человек (24,8%), поражение в области поясничного сплетения отмечалось у 10 пациентов (8,3%). У 9 пациентов (7,4%) отмечалось эрозивно-язвенное поражение кожи, эритематозное – у 23 (19,0%), эрозивное – у 89 пациентов (73,5%).

Лечение больных опоясывающим лишаем проводили в соответствии со стандартом № 383 от 31 мая 2007 года. Пациенты получали противовирусную терапию (ацикловир), нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак), дезинтоксикационную терапию. Также 8 больным с целью купирования выраженного болевого синдрома назначался лидокаин 5% местно – до 3 пластырей в день (в соответствии с рекомендациями по лечению постгерпетической невралгии, принятыми на 9-м конгрессе Европейской федерации неврологических обществ в 2005 году).

Местное лечение проводилось нами поэтапно: мазь «Ацикловир» - в первые часы появления высыпаний; растворы анилиновых красителей (растворы Кастеллани, бриллиантовой зелени) - при везикулезной сыпи; паста Лассара – в стадии корок. В среднем, длительность применения наружных лекарственных форм составляла от 10 до 12 дней (в зависимости от возраста больных, площади высыпаний). Глубокие эрозивно-язвенные поражения (с вовлечением в процесс дермы) эволюционировали дольше и требовали применения эпителизирующих мазей (солкосерил, актовегин).

Наблюдение за пациентами проводили с выполнением полного объема параклинических и клинических исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Все пациенты осмотрены терапевтом и невропатологом.

Количественная оценка уровня содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови проводилась иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Виталаб Флексор Е» (Нидерланды) с помощью набора реагентов фирмы «Биосистемс» (Испания). Иммуноглобулины классов А, М, G относятся к гуморальным факторам иммунитета. Карта гуморального иммунитета довольно индивидуальна, тем не менее, пределы нормальных физиологических концентраций достаточно хорошо очерчены. Прежде чем измерять концентрацию иммуноглобулинов у пациентов, мы определили границы их норм в сыворотке здоровых доноров. Нормальные значения иммуноглобулинов по данным тест-системы колебались в пределах: IgA - 70-400 мг/дл, Ig M - 40-230 мг/дл, IgG – 700-1600мг/дл.

Фенотип лимфоцитов определяли методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD<sub>4</sub> (Т-хелперы), CD<sub>8</sub> (цитотоксические клетки) и CD<sub>16</sub> (NK-клетки). Определение ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  проводили методом трехфазного иммуноферментного анализа с использованием спектрофотометра вертикального сканирования «Tecan» (Австрия) наборами фирмы «Вектор Бест».

Статистический анализ проведен с использованием общепринятых для данного исследования методик и современного программного обеспечения. Статистический материал был сгруппирован, рассчитаны средние (M) и относительные величины (p) и ошибки репрезентативности показателей ( $\pm m$ ). Для подтверждения статистически значимой достоверности различия показателей при сравнения результатов лечения в основной и контрольной группах исследования, а также для оценки эффективности лечения в динамике был вычислен коэффициент Стьюдента (t). Статистически значимыми считали различия с  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Все пациенты хорошо переносили лечение препаратами иммуномакс и ферровир, ни в одном случае не наблюдалось побочных реакций. В группах пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию отмечен положительный терапевтический эффект. Уменьшение отечности, болезненности, инфильтрации, эпителизация эрозивных дефектов наступали на 4-6 дней раньше, чем у пациентов со стандартной терапией ( $p < 0,01$ ).

Параллельно клиническому улучшению констатировано восстановление показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета. Нами изучена динамика иммунологических показателей в наблюдаемых группах больных на фоне традиционной терапии и лечения, модифицированного иммуномаксом и ферровиром.

Проведенное комплексное иммунологическое исследование больных опоясывающим лишаем выявило наличие дисфункции иммунной системы, проявляющееся во всех звеньях системы иммунитета со стороны численности иммунорегуляторных клеток, показателей гуморального звена иммунитета, а также продукции цитокинов.

Определение уровней основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови показало, что средние значения содержания IgA у больных опоясывающим герпесом были достоверно снижены, а IgG – повышены по сравнению с контролем. После курса лечения иммуномодуляторами уровни их повысились в группах пациентов, получавших в составе комплексной терапии иммуномакс и ферровир ( $p < 0,05$ ).

По сравнению с группой контроля у больных до начала лечения были достоверно повышены уровни ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ , а процент иммунокомпетентных клеток CD<sub>4</sub> и CD<sub>8</sub> снижен. После окончания курса лечения иммуномодуляторами достоверно снизились показатели указанных цитокинов, повысился процент CD<sub>4</sub> и CD<sub>16</sub> лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс. Сывороточный уровень интерферона- $\gamma$  в остром периоде был увеличен в группе больных со стандартной терапией, но у больных, получавших иммуномодуляторы, он был достоверно выше ( $p > 0,05$ ). Анализ содержания цитокинов в сыворотке крови больных опоясывающим лишаем до и после лечения показал положительные изменения в цитокиновом профиле больных, происходящие под влиянием иммуномакса и ферровира. Полученные данные представлены в таблице.

Таблица 1

**Динамика иммунологических показателей у больных  
опоясывающим лишаем, М± m**

Показатели	Группы больных			Контроль- ные пока- затели
	Стандартная терапия	Стандартная терапия + иммуно- макс	Стандартная те- рапия +ферровир	
Ig A, мг/дл	$\frac{140 \pm 25}{181 \pm 32}$	$\frac{145 \pm 27^*}{271 \pm 64^*}$	$\frac{143 \pm 27^*}{283 \pm 61^*}$	70-400
Ig M, мг/дл	$\frac{105 \pm 21}{112 \pm 23}$	$\frac{106 \pm 19^*}{156 \pm 28^*}$	$\frac{104 \pm 20^*}{160 \pm 30^*}$	40-230
Ig G, мг/дл	$\frac{1023 \pm 151}{1098 \pm 157}$	$\frac{1032 \pm 166^*}{1282 \pm 183^*}$	$\frac{1030 \pm 184^*}{1291 \pm 185^*}$	700-1600
ФНО-α, пг/мл	$\frac{5,14 \pm 0,73^*}{3,6 \pm 0,56^*}$	$\frac{5,27 \pm 0,71^*}{2,26 \pm 0,42^*}$	$\frac{5,54 \pm 0,70^*}{2,33 \pm 0,40^*}$	0-5,9
ИЛ-4, пг/мл	$\frac{12,67 \pm 0,99^*}{8,12 \pm 0,74^*}$	$\frac{12,03 \pm 1,04^*}{6,05 \pm 0,70^*}$	$\frac{12,77 \pm 0,95^*}{5,94 \pm 0,64^*}$	0-13
интерферон-γ, пг/мл	$\frac{12,54 \pm 1,01}{10,15 \pm 0,85}$	$\frac{12,99 \pm 1,08^*}{18,73 \pm 1,48^*}$	$\frac{12,20 \pm 1,19^*}{17,54 \pm 1,34^*}$	0-10
CD <sub>4</sub> (%)	$\frac{20,05 \pm 1,2^*}{25,10 \pm 1,36^*}$	$\frac{20,02 \pm 1,25^*}{38,77 \pm 2,11^*}$	$\frac{21,09 \pm 1,30^*}{36,11 \pm 2,00^*}$	-
CD <sub>8</sub> (%)	$\frac{17,43 \pm 1,09}{20,21 \pm 1,28}$	$\frac{16,90 \pm 1,11^*}{25,63 \pm 1,20^*}$	$\frac{17,96 \pm 1,14^*}{25,44 \pm 1,18^*}$	-
CD <sub>16</sub> (%)	$\frac{12,07 \pm 1,16}{13,15 \pm 1,18}$	$\frac{12,16 \pm 1,18^*}{16,15 \pm 1,27^*}$	$\frac{11,93 \pm 1,14^*}{15,38 \pm 1,23^*}$	-
Иммунорегу- ляторный индекс	$\frac{1,15 \pm 0,04}{1,24 \pm 0,05}$	$\frac{1,18 \pm 0,04^*}{1,51 \pm 0,07^*}$	$\frac{1,17 \pm 0,05^*}{1,42 \pm 0,07^*}$	-

*Примечание:* \* - p – 0,05–0,01- достоверность различий между показателями (по верти-  
кали). Числитель - показатели до назначения иммуномодуляторов, знаменатель – через 2 дня  
после курса терапии.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии у ферровира и иммуномакса свойств индуктора интерферона-γ. Наши результаты согласуются с экс-  
периментальными и клиническими данными о наличие у препарата как противови-  
русной активности, так и способности повышать неспецифическую резистентность ор-  
ганизма в отношении широкого круга инфекционных агентов[4]. После курса иммуно-  
коррекции возрастает число основных иммунорегуляторных клеток и натуральных  
киллеров, что особенно актуально, так как состояние Т-клеточного звена иммунитета  
является определяющим в выздоровлении от вирусной инфекции.

Таким образом, динамика показателей цитокинов и иммунологических показате-  
лей крови на фоне эффективного лечения иммуномаксом и ферровиром характери-  
зует механизмы иммунокорректирующего и противовоспалительного действия данных  
препаратов при лечении опоясывающего герпеса.

Полученные предварительные данные, свидетельствующие о позитивном влиянии иммуномакса и ферровира на клиническое течение опоясывающего лишая и иммунные механизмы защиты организма, позволяют считать целесообразным их использование в комплексной терапии этой инфекции.

### Список литературы

1. Волкова, Л.В. Современные аспекты лечения и профилактики постгерпетической невралгии / Л.И. Волкова // Вестник фармации. - 2009. - №6. - С.34-37.
2. Давыдов, А.И. Современные концепции в лечении больных генитальным герпесом / А.И. Давыдов, П.В. Буданов, К.Р. Бахтияров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - т.7. - №4. - С.35-39.
3. Лобзин, Ю.В. Избранные вопросы терапии инфекционных больных: руководство для врачей / Ю.В. Лобзин. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2005. - 912с.
4. Носик, Д.Н. Ферровир: опыт применения в экспериментальной и лечебной практике / Д.Н. Носик, Э.Н. Каплина. - М.: Научная книга, 2005. - 79с.
5. Скрипкин, Ю.К. Новые подходы в лечении герпесвирусной инфекции / Скрипкин Ю.К., Матушевская Е.В., Сабирова Л.М. - М., 2006. - 43с.
6. VZV-инфекция: лечение и профилактика постгерпетической невралгии / Скрипкин Ю.К., Матушевская Е.В., Негматов Б.И., Литвин А.А. // Современные проблемы дерматологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2009. Т. 45, №1. - С.16-20.
7. John, W. Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications / W. John, Jr Gnann // Journ. of Infectious Diseases. - 2006. - Vol.186. - P.91 - 98.

## THE DYNAMIC OF IMMUNOLOGICAL INDEXES IN COMPLEX THERAPY OF HERPES ZOSTER WITH IMMUNOMAX AND FERROVIR

Y.A. ROGOVA  
L.V. SILINA  
V.Y. PROVOTOROV

**Kursk State  
Medical University**

**e-mail:rogovayu@yandex.ru**

We have observed 120 patients with Herpes Zoster with different kinds of treatment: standard therapy – aciclovir, aciclovir and immunomax, aciclovir plus ferrovir. Received data confirm positive immunomodulators influence on immunity. That's why using of immunomodulators in complex therapy of this infection is expedient.

Key words: immunomodulators, immunomax, ferrovir, immune status, herpes zoster.



## МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСПЕШНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИРЕКТИВНОЙ ЦВЕТОСТИМУЛЯЦИИ

**Т.И. ЯКУНЧЕНКО**  
**Ф.Д. ПЯТАКОВИЧ**  
**К.Ф. МАККОНЕН**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: piatakovich@mail.ru*

В статье рассмотрены материалы об использовании в лечебных целях новых медицинских информационных технологий, связанных с биоуправляемой цветостимуляцией. Посттренинговое состояние изучалось с помощью хронобиологических тестов. При этом критериями оценки состояния здоровья служили резервы функций сердечно-сосудистой, дыхательной системы, результаты ритмотестирования и ЭЭГ.

Представлены кодифицированные модели метрономизированного дыхания для оптимизации цветостимулирующего воздействия.

Ключевые слова: хронотропный резерв, инотропный резерв, показатель качества реакции, показатель кислородной задолженности и определение длительности «индивидуальной минуты».

**Введение.** Нет другого психологического термина, так прочно вошедшего в нашу жизнь, как стресс. Стресс на работе, в семье, в общественном транспорте, при спортивных состязаниях. Стресс, если выполняет мобилизующую функцию, как, например, у спортсменов может быть отнесен к положительным факторам, в остальных случаях, особенно, когда он принимает неуправляемые формы, его следует рассматривать как деструктивный элемент формирования любой последующей патологии. Сказанное в полной мере относится к лицам пострадавшим от природно-техногенных катастроф [8].

Биоуправление, как считает академик М.Б. Штарк – «это единственная современная информационная медицинская технология, где пациент из пассивного объекта врачебного вмешательства превращается в активного субъекта лечебно-реабилитационного процесса». Метод биоуправления включает аппаратные и компьютерные технологии, основанные на принципе биологической обратной связи. Эти информационные технологии направлены на развитие и совершенствование механизмов саморегуляции физиологических функций в норме или при целом ряде патологических состояний. В ходе процедуры биоуправления объекту посредством внешней обратной связи, организованной через компьютер, предъявляется информация о состоянии тех или иных физиологических функций, что позволяет испытуемым научиться контролировать физиологические параметры и закрепить приобретенные навыки для их последующего использования в повседневной жизни.

В Москве при РАМН функционирует проблемная комиссия по Хронобиологии и Хрономедицине, созданная академиком Ф.И. Комаровым. Под эгидой комиссии ведутся научные исследования, направленные на разработку и практическое применение биоуправляемых методов лечения, прежде всего, психосоматических заболеваний. К ним относятся биоуправляемая цветостимуляция и цветотерапия, нейробиоуправление и игровой тренинг [7, 9], основанный на биологической обратной связи (БОС).

БОС-терапия для клинических приложений подразделяется на: БОС-ЭЭГ-терапия, БОС-КГР (кожно-гальваническая реакция)-терапия, БОС-бета/тета-терапия и т.д. БОС-тренинг для неклинической сферы применения связан с использованием БОС-технологий в эффективном стрессменеджменте, позволяющем повысить показатели эффективности в большом спорте, искусстве, а также в любой деятельности, требующей длительных усилий, а также большой ответственности.

Существуют и альтернативные подходы, основанные на хронобиологических принципах биоуправления. Нами в 1994 году на основе использования фундаментальных принципов хронобиологии, были обоснованы рекомендации по разработке биотехнических систем цветостимуляции, в которых параметры цветового воздействия по



интенсивности могут быть автоматически согласованы с параметрами биологической обратной связи посредством датчиков пульса и дыхания [3].

Реализация, рассмотренных выше теоретических положений, была осуществлена в запатентованной биотехнической системе цветозвукостимуляции, в которой предъявляемым объектом служили два овала, с циклически изменяемой цветовой последовательностью, закодированной в виде того или иного паттерна ЭЭГ [4].

Проведенные нами ранее исследования продемонстрировали, что использование всех технологий биоуправляемой цветостимуляции обеспечивает на основе механизма резонансного захвата навязываемых частот, трансформацию паттерна ЭЭГ и как следствие модификацию функционального состояния пациента [5, 6, 10].

Актуальным является разработка мультипараметрических показателей оценки эффективности проводимого биоуправляемого тренинга посредством директивной цветостимуляции.

**Цель** проводимого исследования включает:

- разработку модели оптимизации цветостимулирующего воздействия при стрессе.

- формирование моделей усиления эффективности воздействия на базе метрономизированного дыхания.

- разработку показателей эффективности тренингового воздействия.

Работа выполнена в соответствии с планами проблемной комиссии по «хронобиологии и хрономедицине» РАМН, при поддержке проектов РНПВШ (Развитие научного потенциала высшей школы): 2.2.3.3/3301 (2007-2008 годы); 2.2.3.3/4307 (2009-2010 годы); 2.2.3.3/9477 (2011 год), а также в соответствии с научным направлением кафедры.

**Материал и методы исследования.** Известно, что при дыхании с частотой 5-6 в минуту вариации пульса достигают наибольших величин. При дыхании 6 раз в минуту наблюдается максимум стимуляции блуждающего нерва в результате действия дыхательной аритмии сердца (ДАС). В литературе такое дыхание называют метрономизированным дыханием, или более часто, как резонансное, в связи с тем, что передаточная функция изменения ЧСС при дыхании имеет выраженный функциональный резонанс (ФР) на частоте около 0,1 Гц. Поэтому нами было принято решение использовать метрономизированное дыхание в сочетании с релаксирующей цветостимуляцией. Естественно для этих целей необходимо было рассмотреть модели биоуправляемого резонансного дыхания.

Модели формул резонансного дыхания, представленные в виде таблиц задают основные параметры, которые используются для составления алгоритмов и программной реализации автоматизированной системы цветостимуляции.

Таблица 1

**Характеристика фаз дыхательного цикла в модели формул «Резонансное дыхание»**

Тип формулы	Вдох с	Пауза с	Выдох с	Пауза С
Вариант 1	4	1	3	2
	4	0	4	2
	4	1	4	1
	5	0	5	0
Вариант 2	3	1	3	3
	3	1	4	2
	4	0	5	1
	5	0	5	0
Вариант 3	3	0	5	2
	4	1	4	1
	3	1	6	0
	3	0	7	0

Основные параметры фаз дыхательного цикла в модели метрономизированного дыхания включают длительности: вдох – пауза – выдох – пауза.



В биотехнической системе резонансное дыхание синхронизируется цветостимуляцией для усиления воздействия на центральную нервную систему. Активное участие больного при подобном воздействии возводит процедуру лечения в ранг реабилитационных мероприятий.

Реальная формула дыхания включает паттерн дыхательного цикла из нескольких циклов смены фаз дыхательного акта.

Общая продолжительность дыхательного акта не изменяется, но меняются соотношения между длительностью вдоха-паузы и выдоха-паузы с каждым циклом. Причём продолжительность фазы выдоха возрастает, а длительность паузы после выдоха укорачивается.

Единицей измерения для подсчёта количества времени удержания фазы дыхания, служит биологическая секунда. Аналогом ее служит межпульсовой интервал. Каждая секунда соответствует единице дыхательного акта.

На экране монитора каждый дыхательный акт сопровождается постепенным закрашиванием контура в центре экрана. Заливка контура происходит в зависимости от данных, поступающих с процессора. Один пульсовой удар соответствует 1 единице отсчёта дыхательного цикла. Заполнение контура полностью цветом означает окончание одного дыхательного цикла. С поступлением следующего сигнала с таймера процессора динамический процесс заливки изображения возобновляется. Динамику работы алгоритмов принудительного дыхания удобней отслеживать с помощью алгоритмов, оформленных в виде блок-схемы. Однако ограниченный объём статьи не позволяет их здесь привести.

Объект исследования составили 200 студентов во время экзаменационной сессии в возрасте от 16 до 25 лет.

Исследования проводились дважды: до и после курса тренинга. Курс включал 15 сеансов.

Посттренинговое состояние студентов изучалось с помощью хронобиологических тестов. При этом критериями здоровья служили резервы функций сердечно-сосудистой, дыхательной системы, а также их относительные показатели: хронотропный резерв, инотропный резерв, показатель качества реакции, показатель кислородной задолженности и определение длительности «индивидуальной минуты», оценки ситуативной и личностной тревожности (тест Спилбергера), результаты ритмотестирования и ЭЭГ.

Распределения показателя «индивидуальной минуты» у студентов также были изучены в исходном состоянии в сравнении с послетренинговым периодом контрольной группы.

Из рассмотренных данных следует, что распределения показателя «индивидуальной минуты» у студентов достоверно отличаются между исходными данными и результатами, полученными после курса тренинга. В исходный период «короткая минута» встречается в 1,6 раза чаще, чем в периоде после курса тренинга. Это, прежде всего, подтверждает, известное а priori нервно-эмоциональное напряжение у этой категории студентов.

Показатель устойчивости организма к кислородной задолженности зависит в основном от работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Уменьшение показателя свидетельствует о возрастании резерва, а его увеличение, напротив отражает снижение функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Если естественная задержка дыхания после неглубокого выдоха (пока приятно) достигает 40-60 секунд, это значит, что соотношения кислорода и углекислого газа в организме в пределах нормы.

Показатель кислородной задолженности определяют по формуле:

$$ПКЗ = \frac{ЧСС \text{ уд. в мин.}}{Апноэ \text{ в секундах}}$$

Пробу выполняют в покое, при этом подсчитывают частоту сердечных сокращений, затем испытуемый делает вдох и неглубокий выдох после которого задерживает дыхание до тех пор, пока не станет трудно, после чего подсчитывают время задержки дыхания. Если вычисленное отношение равно:

1.  $\leq 1,0$ , то это соответствует оценке отлично;
2.  $1,1-1,5$ , то это соответствует оценке хорошо;
3.  $1,6-2,2$ , то это соответствует оценке удовлетворительно;
4.  $> 2,2$ , то это соответствует оценке плохо;

Результаты показателя устойчивости организма к кислородной задолженности представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Динамика показателя кислородной задолженности в процессе тренинга посредством биоуправляемой директивной цветостимуляции.**

Оценка Резерва	Исход	Тренинг	Модуль разности P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub>
	P <sub>1</sub> -%%	P <sub>2</sub> -%%	
1	2	3	4
Отлично	11	31	20
Хорошо	21	44	23
Удовл.	49	15	34
Плохо	19	10	09
ΣP%	100	100	-
Σ P <sub>11</sub> -P <sub>12</sub>		-	86
D(x <sub>i</sub> )%		-	43
Значимость различий		-	P<0,001

Распределения показателя устойчивости организма к кислородной задолженности, достоверно отличаются у студентов в исходном состоянии до тренинга и после курса тренинга. Если у студентов в исходе показатель кислородной задолженности был хорошим и отличным всего у 32% человек, то после курса тренинга хорошим и отличным он составил 75% наблюдений.

Одноразовая процедура директивной биоуправляемой светодиодной цветостимуляции, как показали наши исследования, на этот показатель у студентов не оказала влияния.

Директивная биоуправляемая светодиодная цветостимуляция привела к «удлинению» индивидуальной минуты, за счет чего достоверно (p< 0,05) на 19% снизилась доля студентов имевших «короткую минуту». В 4 раза возросла доля студентов у которых время физической и «индивидуальной минуты» совпало.

Количественные характеристики преобладания симпатической и парасимпатической нервной системы в регуляции ритма сердечных сокращений могут быть получены при изучении информационных параметров временной упорядоченности пульса.

Таблица 3

**Влияние экзаменационного стресса на показатели variability ритма сердца**

Режим мобилизации микроструктурного паттерна HRV	Период изучения				Модуль разности		
	ФОН		Экзамен		2 – 3	4 – 5	2 – 4
	Спок. дых.	Резон. дых.	Спок. дых.	Резон. дых.			
1	2	3	4	5	6	7	8
Квазигармонический	56	39	-	20	17	20	56
Квазидетерминированный	4	-	14	2	4	12	10
Гармонический	2	-	67	48	2	19	65
Детерминированный	1	-	19	-	1	19	18
Квазистохастический	31	51	-	23	20	23	31
Стохастический	6	10	-	7	4	7	6
ΣP%	100	100	100	100	-	-	-
Σ P <sub>11</sub> -P <sub>12</sub>					48	100	186
D(x <sub>i</sub> )%					24	50	93
Значимость различий					P<0,05	P<0,05	P<0,05

Из представленных данных следует, что резонансное дыхание позволяет дифференцировать влияние на регуляцию ритма сердца блуждающего нерва. У людей находящихся в условиях стресса метрономизированное дыхание обеспечивает увеличение вклада холинергических влияний (блуждающего нерва) по сравнению с вагоингибирующим влиянием адренергических механизмов (симпатического нерва).

Отсюда следует еще один немаловажный вывод, что подобная проба имеет, помимо диагностического, еще и самостоятельное лечебное воздействие.

Были также проведены исследования на адекватность разработанных моделей цветостимуляции реальным электрофизиологическим процессам мозга (рис.1).

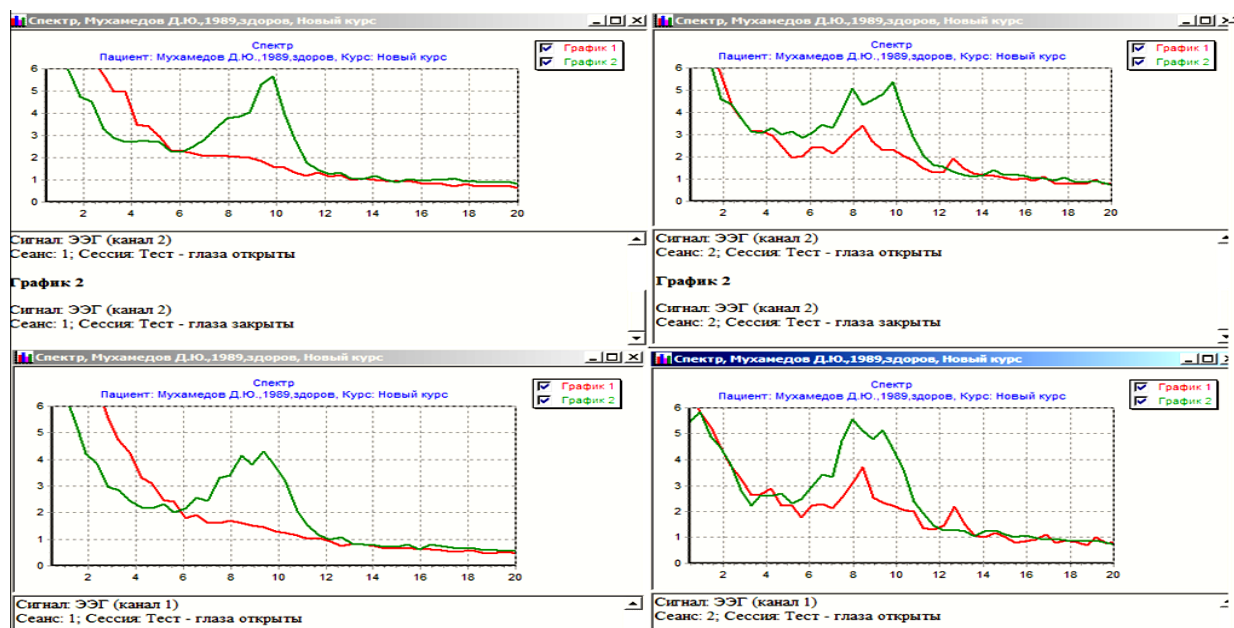


Рис. 1. Спектры ЭЭГ правого (канал 1) и левого (канал 2) полушария до и после цветостимуляции: верхний ряд левое полушарие: слева-направо, до цветостимуляции и после цветостимуляции (тест глаза открыты- график 1, глаза закрыты-график 2); нижний ряд правое полушарие: слева-направо, до цветостимуляции и после цветостимуляции (тест глаза открыты-закрыты)

Для этих целей нами были проведены исследования 20 здоровых студентов в возрасте от 18 до 21 года. Всем им записывали фоновую электроэнцефалограмму с проведением функциональной пробы с закрыванием – открыванием глаз.

Затем проводили цветовую стимуляцию белым светом частотой 10 Гц на протяжении пяти минут и затем повторно записывали электроэнцефалограмму с использованием функциональной пробы закрывание – открывание глаз.

Исходя из представленных графиков спектров на рисунке 1 паттерн ЭЭГ и правого, и левого полушария до цветостимуляции относится к нормальной ЭЭГ среднепластичного типа, поскольку альфа-ритм наблюдается только при закрытых глазах.

После же цветостимуляции частотой 10 Гц на графиках спектров правого и левого полушарий отмечается нормальная ЭЭГ высоко пластичного типа, поскольку паттерн ЭЭГ имеет выраженный альфа-ритм (основной или системообразующий ритм ЭЭГ) при закрытых и открытых глазах.

Обращает на себя внимание на спектре ЭЭГ правого полушария при закрытых глазах (график 2) после цветостимуляции возрастание амплитуды альфа-ритма первого пика в диапазоне с частотой 8 Гц.

Было показано, что реализованная процедура цветостимуляции посредством смоделированных формул воздействия, направленных на процессы торможения в коре мозга, сопровождается предсказуемой трансформацией электроэнцефалограммы и изменениями нейродинамической активности мозга.

В периоде до курсового воздействия по частотному спектру альфа-ритм относился к диапазону 12-13 Гц низкой амплитуды. В периоде после проведенной курсовой

детерминированной цветостимуляции структура ритма претерпела существенные изменения: снизился удельный вес высокочастотных составляющих за счет бета-диапазона и возрос удельный вес низкочастотных и высоко амплитудных составляющих в альфа-диапазоне за счет частоты 10-11 Гц. Об успешности воздействия свидетельствует и снижение  $\theta/\alpha$  отношения. Процесс перестройки паттерна ЭЭГ осуществляется однонаправленно с уменьшением в системе меры беспорядка и случайности и возрастанием функции репродуктивности, что отражает возрастание КПД системы: показатели оптимизации возрастают в 1,5 раза по сравнению с исходом до лечения. Необходимо подчеркнуть также, что характер изменений биотропных параметров ЭЭГ, при этом, отражает нормализацию нейродинамических процессов мозговой деятельности, направленной на усиление реакции торможения.

### Выводы

1. Рассмотрена модель оптимизации эффективности цветостимулирующего воздействия при стрессе. Световая структура модели соответствовала по форме паттерну веретена альфа-ритма. Модель альфа-веретена рассчитывалась таким образом, чтобы скважность светоимпульсов сначала уменьшалась до пика веретена, а затем так же плавно увеличивалась до последнего светоимпульса.

2. Сформирована модель оптимизации эффективности воздействия за счет усиления межсистемных связей системы регулирования. Для этих целей реализована структура в виде паттерна «резонансного дыхания», включающего изменения соотношений длительности вдоха и выдоха при неизменном периоде 10 секунд.

3. Разработан биоуправляемый модуль системы детерминированного биоуправления, включающий возможность независимой реализации синхронного воздействия при помощи цветостимуляции и резонансного дыхания.

4. Эффективность цветостимулирующего тренинга у студентов, имевших высокую психоэмоциональную нагрузку, характеризовалась изменением их функционального состояния в посттренинговом периоде за счет трансформации нейродинамической активности мозга.

### Список литературы

1. Макконен, К.Ф. Модели и алгоритмы биоуправления в информационной системе игрового автомобильного тренинга. / К.Ф. Макконен, Ф.А. Пятакович // Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины. – М, 2008. – Т.7, № 1, – С.177–181.

2. Макконен, К.Ф. Разработка структуры модуля директивной цветостимуляции реализующего реабилитационный вектор воздействия / К.Ф. Макконен, Ф.А. Пятакович // Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины. – М, 2008. – Т.7, № 2, – С.335–338.

3. Пятакович, Ф. А. Циклически управляемая бинокулярная синхроцветостимуляция / Ф. А. Пятакович // Циклические процессы в природе и обществе: материалы второй междунар. конф. и третьего междунар. семинара «Золотая пропорция и проблемы гармонии систем», Ставрополь, 18-23 окт. 1994 г. / Ставроп. гос. ун-т; под ред. В. Д. Чурсина. – Ставрополь, 1994. – С. 66-70.

4. Пятакович, Ф.А., Пронин В.Т., Якунченко Т.И. Биоуправляемый синхроцветозвуко-стимулятор. // Свидетельство N 3093 от 16.11.1996 г. Оpubл. Бюл. N 11 от 16.11.1996 г.

5. Пятакович, Ф.А. Биоуправляемая хронофизиотерапия. / Ф.А. Пятакович, С.Л.Загузкин, Т.И.Якунченко. //Учебное пособие рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России (№398 от 19.12.01.) в качестве учебного пособия для системы послевузовской подготовки врачей. Белгород - 2002. –с.162.

6. Пятакови, Ф.А. Основные направления развития биоуправляемых технических средств для цветостимуляции и цветотерапии. //Труды V Всероссийского съезда физиотерапевтов и курортологов и Российский научный форум «Физические факторы и здоровье человека».-Москва. 2002.-С. –439-445.

7. Якунченко, Т.И. Оптимизация лечения больных неврозом при помощи компьютерно-управляемого автомобильного игрового тренинга, реализующего модели субсенсорного светового воздействия. / Т.И. Якунченко, Ф.А. Пятакович. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. –2009. – № 7 –С.63–66.

8. Makkonen, K.F. A model of examination stress for the development of determined colours-stimulation oriented on the modification of the functional status of the patients. / K.F. Makkonen, F.A. Pyatakovich. // International journal of applied and fundamental research. -2009. -№2 –С. 17-20.



9. Pyatakovich, F.A. Biotechnical system of car game training based on use of a multiparametrical feedback and subsensitivity light signals of control. / F.A.Pyatakovich, T.I. Yakunchenko. // European journal of natural history. - 2009. -№ 6. –С. 38-40.

10. Pyatakovich, F.A. Photostimulation biocontrollee: monographie / F.A. Pyatakovich, Y.Hashana K.F. Makkonen// Academie Russe des sciences medicales, Comission "Chronobiologie et Chronomedicine". Univercite d`Etat de Belgorod. Univercite d`Etat de la Manoube. Institut superieur d`education physique Kssarr Said. Press Univercitaire de Tunis. ISSEP Science -Tunis, 2008. – 104 p.

## MULTIPARAMETRIC ESTIMATION TO SUCCESS AND EFFICIENCY OF THE DIRECTIVE COLOURSTIMULATION

T.I. YAKUNCHENKO  
F.A. PYATAKOVICH  
K.F. MAKKONEN

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: piatakovich@mail.ru**

Material are considered In article about use in medical purpose new medical information technology, in accordance with biocontrol colourstimulation. After training condition was studied by means of cronobiologic test. At, the criterion of the estimation of the picture of health served the reserves a function cardiovascular, respiratory system, results of the estimation heart rate variability and EEG.

Presented codified models metronomized breathings for optimization colourstimulation influences.

Key words: chronotropic reserve, inotropic reserve, factor quality to reactions, factor to oxygen indebtedness and determination to duration "individual minute".

## **РОЛЬ СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА, ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА**

**О.П. ЛЕБЕДЕВА<sup>1</sup>**  
**Н.И. САМБОРСКАЯ<sup>1</sup>**  
**В.Ю. БАШМАКОВ<sup>2</sup>**  
**С.П. ПАХОМОВ<sup>1</sup>**  
**В.Н. ПОПОВ<sup>2</sup>**  
**М.И. ЧУРНОСОВ<sup>1</sup>**  
**П.В. КАЛУЦКИЙ<sup>3</sup>**  
**О.Н. ИВАШОВА<sup>1</sup>**  
**П.Г. ДОВГИЙ<sup>1</sup>**  
**П.А. КАРПОВ<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

<sup>2)</sup> *Воронежский государственный университет*

<sup>3)</sup> *Курский государственный медицинский университет*

*e-mail: safonova2@yandex.ru*

Статья посвящена роли Толл-подобных рецепторов (TLR) и ферментов антиоксидантной системы в развитии послеродового эндометрита.

Установлено, что у пациенток с послеродовым эндометритом наблюдается значительное снижение экспрессии TLR4 и TLR5, что способствует развитию воспалительного процесса даже при небольшом количестве патогена. Снижение уровня супероксиддисмутазы может способствовать большей деструкции тканей и утяжелению клинического течения эндометрита.

Ключевые слова: Толл-подобные рецепторы, врожденный иммунитет, супероксиддисмутаза, каталаза, послеродовый эндометрит.

Послеродовый эндометрит занимает лидирующее положение среди всех послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний, составляя 6-8% после нормальных родов и до 15-20% после патологических [1]. Актуальность проблемы послеродового эндометрита связана с тем, что он приводит к повышению затрат на лечение пациенток, увеличению продолжительности их пребывания в стационаре. Акушерский перитонит, развившийся на фоне послеродового эндометрита, является показанием для экстирпации матки, что делает невозможным дальнейшее выполнение женщиной репродуктивной функции. В дальнейшем у пациенток, перенесших послеродовый эндометрит, возможно развитие бесплодия и невынашивания беременности.

Проблема своевременной диагностики послеродового эндометрита до сих пор остается актуальной, что связано с увеличением стертых и abortивных форм заболевания, составляющих до 40% [2]. При этом данные бактериологического исследования не всегда являются информативными, так как выделение возбудителя не всегда возможно из-за погрешностей в сборе и доставке материала и видового состава микроорганизмов (в частности, если это анаэробные бактерии). Также не всегда возможно спрогнозировать развитие эндометрита, если возбудитель выявляется в небольших количествах, так как в этом случае развитие воспаления зависит от иммунореактивности организма.

Наиболее пристального внимания заслуживает система врожденного иммунитета слизистых, которая является первым барьером на пути проникновения патогена. Первыми рецепторами, распознающими лиганды возбудителей, являются Толл-подобные рецепторы (TLR), расположенные на эпителиоцитах, макрофагах и дендритных клетках. Связываясь с лигандами, они запускают синтез в эпителии цитокинов, антимикробных пептидов, способствуют рекрутингу нейтрофилов в очаг воспаления [3].

Кроме того, на тяжесть воспалительного процесса и степень деструкции тканей влияет состояние антиоксидантной системы, обеспечивающей защиту свободных радикалов. Наиболее важными ферментами антиоксидантной системы являются



ся супероксиддисмутаза и каталаза. Супероксиддисмутаза (SOD) – это фермент, катализирующий превращение супероксида в кислород и перекись водорода. Существует 3 типа SOD – цитоплазматическая (SOD1), митохондриальная (SOD2) и внеклеточная (SOD3). Супероксиддисмутаза обладает самой высокой известной каталитической скоростью реакции из всех известных ферментов с антиоксидантной активностью [11, 12]. Каталаза – это фермент, катализирующий разложение перекиси водорода на воду и кислород [8].

**Цель работы:** оценить роль Толл-подобных рецепторов 1, 2, 4 и 5 и ферментов антиоксидантной системы SOD3 и каталазы в патогенезе послеродового эндометрита.

**Материалы и методы.** Основную группу составили 48 пациенток с признаками послеродового эндометрита, контрольную – 56 пациенток с нормально протекающим послеродовым периодом. Все пациентки были родоразрешены через естественные родовые пути. Группы были сопоставимы по возрасту и паритету, на момент обследования у них отсутствовали тяжелые формы гестоза, экстрагенитальной патологии, острые и обострения хронических заболеваний.

Материалом для оценки экспрессии Толл-подобных рецепторов служили эпителиальные клетки, взятые из цервикального канала на 3-4 сутки послеродового периода. Полученный материал помещали в консервирующую среду RNeasy lysis buffer (“Ambion”, США), пробирки оставляли в холодильнике при температуре  $4^{\circ}\text{C}$  на 1 сутки, затем помещали в морозильную камеру и в дальнейшем хранили при температуре –  $28^{\circ}\text{C}$ .

Выделение, обратную транскрипцию и количественную ПЦР в режиме реального времени проводили согласно рекомендациям MIQE [6].

После размораживания проб экстракцию РНК выполняли методом фенол-хлороформной экстракции по методу Chomchinsky P. and Sacchini N. (1987) [7], с использованием реагента Тризол (“Invitrogen”, США). Качество РНК проверяли методом электрофореза в агарозном геле. Для удаления геномной ДНК использовали набор DNase I RNase free (“Fermentas”, США). Для проведения обратной транскрипции использовали обратную транскриптазу Mint (“Евроген”, Россия) и oligoDT, в реакцию вносили 500 нг мРНК.

Для количественной ПЦР был произведен подбор специфических праймеров в базе данных Blast ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)). Реакцию ПЦР проводили с использованием смеси qPCRMix-HS SYBR («Евроген», Россия) с интеркалирующим красителем SYBR I. В качестве генов-нормировщиков были выбраны бета-актин (beta-actin) и пептидилпропилизомераза А (PPIA). Количественную ПЦР проводили на амплификаторе SFX96 (“Bio-rad”, США).

Полученные результаты выражали в относительных единицах (relative units, RU), вычисляя их по формуле в которой учитывается среднее арифметическое значение двух генов – нормировщиков.

$$R = \frac{2^{\Delta\text{CP target (MEAN control - MEAN sample)}}}{2^{\Delta\text{CP Ref index (MEAN control - MEAN sample)}}},$$

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.0».

**Результаты.** Средний возраст женщин основной группы составил  $27,8 \pm 7,8$  года, средний возраст группы контроля  $25,2 \pm 5,7$  года. Доля первородящих в основной группе составила 62%, в контрольной – 56%.

Было установлено, уровни экспрессии TLR1 и TLR2 (лиганды – липопротеины и липополисахариды бактерий) в обеих группах достоверно не отличались (рис.1).



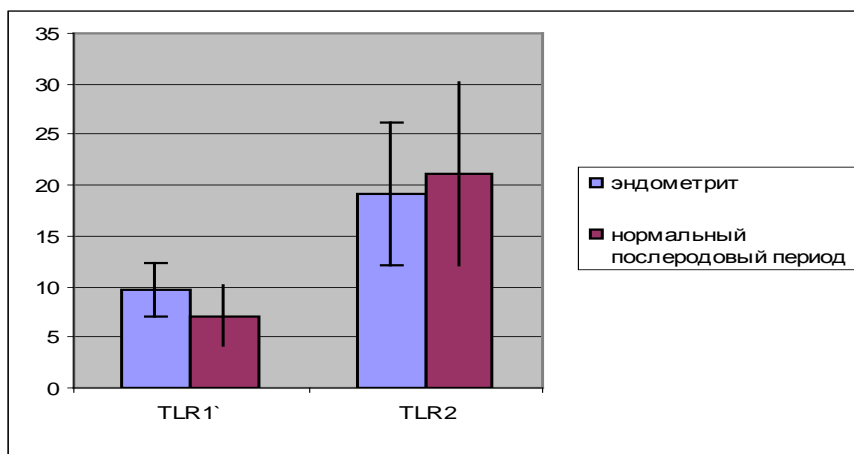


Рис. 1. Уровень экспрессии Толл-подобных рецепторов 1 и 2 в норме и у пациенток с послеродовым эндометритом

Однако у пациенток с послеродовым эндометритом наблюдалось снижение местной иммунореактивности за счет уменьшения экспрессии TLR4 (лиганд – липополисахариды грамотрицательных бактерий) и TLR5 (лиганд – флагеллин бактерий). (рис. 2).

У пациенток с послеродовым эндометритом наблюдалось достоверное снижение уровня экспрессии мРНК супероксиддисмутазы ( $0,173 \pm 0,052$  у женщин с эндометритом против  $0,576 \pm 0,182$  у пациенток группы контроля) ( $p < 0,05$ ). Уровень экспрессии мРНК каталазы достоверно не изменялся.

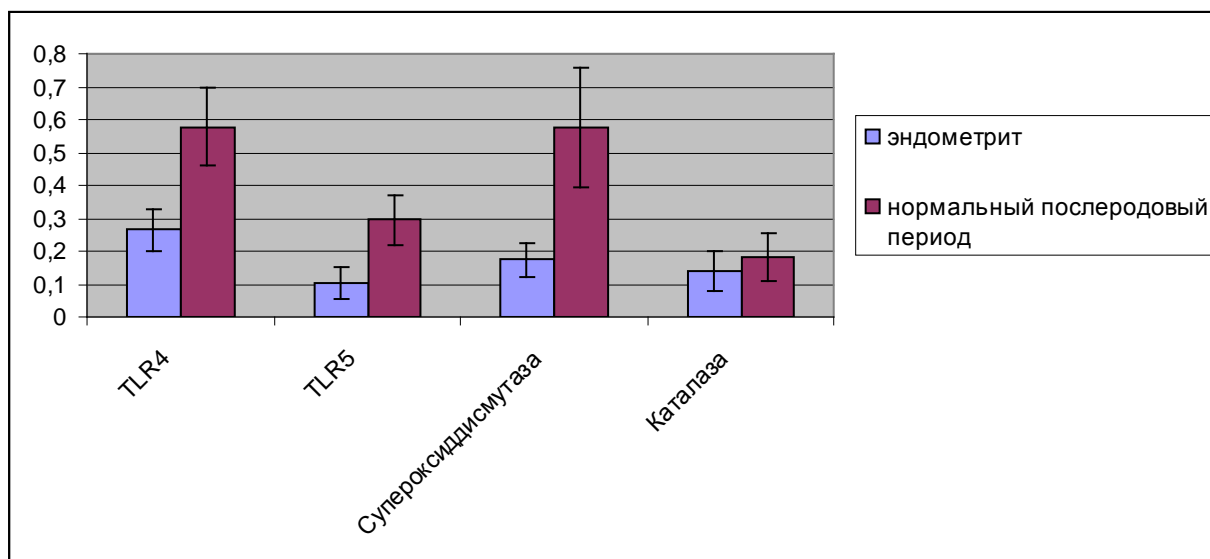


Рис. 2. Уровень экспрессии антиоксидантных ферментов и Толл-подобных рецепторов 4 и 5 в норме и у пациенток с послеродовым эндометритом

Уровень экспрессии супероксиддисмутазы при эндометрите коррелировал с уровнями TLR4 ( $R=0,63$ ;  $p < 0,01$ ) и TLR5 ( $R=0,74$ ;  $p < 0,01$ ), а каталазы – с коррелировал с уровнями экспрессии TLR1 ( $R=0,43$ ;  $p < 0,05$ ) и TLR2 ( $R=0,55$ ;  $p < 0,05$ ).

У пациенток с нормально протекавшим послеродовым периодом наблюдалась высоко значимая корреляция экспрессии супероксиддисмутазы с TLR4 ( $R=0,79$ ;  $p < 0,01$ ), TLR5 ( $R=0,046$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательная корреляция с уровнем TLR2 ( $R=-0,048$ ;  $p < 0,05$ ). Уровень каталазы имел высокую корреляционную связь с экспрессией TLR4 ( $R=0,65$ ;  $p < 0,01$ ), а также умеренную связь с уровнями TLR1 и супероксиддисмутазы (во обоих случаях  $R=0,54$ ;  $p < 0,05$ ).

По-видимому, снижение экспрессии TLR4 и TLR5 является одной из основных причин развития послеродового эндометрита, вне зависимости от бактериальной об-



семенности. Этот механизм можно считать одним из ведущих, так как причиной развития послеродовой инфекции является активация собственной, условно-патогенной микрофлоры.

Вопреки нашим предположениям, при эндометрите не наблюдалось увеличения экспрессии TLR, лигандами которых являлись другие структуры бактерий, в том числе патогенных – липопротеины и липополисахариды, а также пептидогликан. Вероятно, особенностью функционирования врожденного иммунитета при эндометрите является не активация, а подавление звеньев местной иммунореактивности, что облегчает инвазию возбудителя.

Полученные результаты подтверждаются данными литературы о роли Толл-рецепторов в воспалительных процессах другой локализации. Так, в экспериментах на линии мышей, нокаутированной по TLR5, было показано, что отсутствие экспрессии этого рецептора способствует быстрому развитию и тяжелому течению пневмонии по сравнению с нормальной линией мышей, несмотря на одинаковое количество возбудителя. Это было связано со снижением уровней провоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , вследствие отсутствия активации TLR5 [10].

Отсутствие TLR4 и TLR5у нокаутированных мышей также способствует развитию инфекций мочевыводящих путей, вызванных кишечной палочкой, даже при небольших количествах возбудителя, а также более тяжелому их течению [3]. Также у мышей этих линий высок риск развития кератита и пневмонии (в модели муковисцидоза) [4,13].

Нами также была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии Толл-подобных рецепторов 4 и 5 и уровнем супероксиддисмутазы у пациенток с послеродовым эндометритом. Полученные результаты соотносятся с новейшими исследованиями, проведенными на животных. Так, в экспериментах на грызунах и приматах было показано, что флагеллин-индуцированная экспрессия TLR5 ассоциирована с гранулоцитопозом и антиапоптозным эффектом супероксиддисмутазы [5]. По этой же причине агонист TLR5 флагеллин способствует уменьшению деструкции почечной ткани при острой почечной недостаточности [9].

Таким образом, TLR4 и TLR5 играют важную роль в патогенезе послеродового эндометрита. В случае снижения их экспрессии возрастает риск активации условно-патогенной флоры из-за нарушений местной иммунореактивности. Кроме того, вышеуказанные типы рецепторов, по-видимому, участвуют в регуляции активности антиоксидантной системы, в частности, экспрессии супероксиддисмутазы. Поэтому уменьшение экспрессии TLR4 и TLR5 в женских половых путях в послеродовом периоде приводит к развитию послеродового эндометрита как вследствие снижения антиинфекционной защиты, так и вследствие повышенной деструкции тканей.

Статья подготовлена при поддержке госконтракта №№ 14.740.11.0248 от 17.09.10 г. и гранта Президента РФ МК.1564.2010.7

### Список литературы

1. 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- 29.
2. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Акушерский сепсис как репродуктивная проблема// Акуш и гин. - 2007. – №3. - С. 38–42.
3. Andersen-Nissen E., Hawn T.R., Smith K.D. et al. Cutting Edge: Tlr5<sup>-/-</sup> Mice Are More Susceptible to Escherichia coli Urinary Tract Infection// J. Immunol. -2007. – Vol. 178. – P. 4717 - 4720.
4. Blohmke C.J., Park J., Hirschfeld A.F. et al. TLR5 as an Anti-Inflammatory Target and Modifier Gene in Cystic Fibrosis// The Journal of Immunology. - December 15, 2010. - Vol. 185, № 12. –P. 7731-7738).
5. Burdelya, L. G., Krivokrysenko V. I. , Tallant T. C. et al. An agonist of Toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models// Science. - 2008. – Vol. 320. – P. 226–230.
6. Bustin S. A. , Benes V., Garson G. et al. The MIQE Guidelines : Minimum information for publication of quantitative Real-Time PCR experiments// Clinical Chemistry. – 2009. – №55, Vol. 4. – P. 611-622.

7. Chomchinsky P., Saccini N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction// *Annal. Biochem.* – 1987. – Apr. 162 (1) – P. 156-159.
8. Chelikani P., Fita I., Loewen P.C. Diversity of structures and properties among catalases// *Cell. Mol. Life Sci.* – 2004. – Vol. 61 (2). – P. 192–208.
9. Fukuzawa N., Petro M., Boldwin W.M. et al. A TLR5 Agonist Inhibits Acute Renal Ischemic Failure // *J. Immunol.* - Oct 2011. – Vol. 187. – P. 3831 - 3839.
10. Hawn T., Berrington W., Smith I. et al. Altered inflammatory responses in TLR5-deficient mice, infected with *Legionella pneumophila*// *J. Immunol.* - 2007. – Vol. 179. – P. 6981-6987.
11. Lakshminrusimha S., Russell J.A., Wedgwood S. et al. Superoxide Dismutase Improves Oxygenation and Reduces Oxidation in Neonatal Pulmonary Hypertension// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2006. – Vol. 174. – P. 1370 - 1377.
12. Pierce A., Whitlark J., and Dory L. Extracellular Superoxide Dismutase Polymorphism in Mice// *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - Oct 2003. – Vol. 23. – P. 1820 - 1825.
13. Sun Y., Karmakar M., Roy S. et al. TLR4 and TLR5 on Corneal Macrophages Regulate *Pseudomonas aeruginosa* keratitis by Signaling through MyD88-Dependent and -Independent Pathways// *J. Immunol.* - Oct 2010. – Vol. 185. – P. 4272 – 4283.

## ROLE OF INNATE IMMUNITY SYSTEM, GENETICS FACTORS AND ANTIOXIDANT ENZYMES IN PATHOGENESIS OF POSTPARTUM ENDOMETRITIS.

O.P. LEBEDEVA<sup>1</sup>  
N.I. SAMBORSKAYA<sup>1</sup>  
V.YU. BASHMAKOV<sup>2</sup>  
S.P. PACHOMOV<sup>1</sup>  
V.N. POPOV<sup>2</sup>  
M.I. CHURNOSOV<sup>1</sup>  
P.V. KALUTSKY<sup>3</sup>  
O.N. IVASHOVA<sup>1</sup>  
P.G. DOVGIY<sup>1</sup>  
P.A. KARPOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Belgorod State National Research University*

<sup>2</sup> *Voronezh State University*

<sup>3</sup> *Kursk State Medical University*

*e-mail: safonova2@yandex.ru*

The article is devoted to the role of Toll-like receptors (TLR) and enzymes of antioxidant system in development of postpartum endometritis.

It is established, that at patients with postpartum endometritis significant decrease of TLR4 и TLR5 is observed. It leads to inflammation development even in the presents of small amounts of pathogens. Decreasing of superoxide dismutase level can promote tissue destruction and progression of clinical severity of disease.

Key words: Toll-like receptors, innate immunity, superoxide dismutase, catalase, postpartum endometritis.



УДК: 616.53-002.282:615.24

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФОСФОГЛИВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА

**О.В. КОБЦЕВА<sup>1</sup>, Л.В. СИЛИНА<sup>1</sup>,  
Н.Г. ФИЛИППЕНКО<sup>1</sup>, С.М. ЯЦУН<sup>2</sup>,  
А.Е. ПУЛИКОВ<sup>1</sup>, Д.С. СУМИНА<sup>1</sup>,  
Е.В. ПИСЬМЕННАЯ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Курский государственный  
медицинский университет

<sup>2</sup>Курский государственный  
университет

e-mail: [evpismennaya@yandex.ru](mailto:evpismennaya@yandex.ru)

Под нашим наблюдением находилось 110 человек, больных розацеа. У больных была отмечена трансформация качества жизни, оцененная специальными шкалами, опросниками, анкетами и индексами. Нами было выявлено значительное снижение составляющих цифровое значение показателя качества жизни у больных розацеа. Применение балльной оценки в настоящем исследовании выявило психоэмоциональные нарушения у больных розацеа, наиболее часто встречаемые в практике. Установлено, что использование фосфоглива приводит к значительному улучшению течения розацеа, снижению активности воспалительного процесса, способствуя нормализации липидного состава сыворотки крови за счет липотропного и мембранстабилизирующего действия.

Ключевые слова: розацеа, розовые угри, фосфоглив, психоэмоциональные нарушения.

**Введение.** Дерматозы с поражением кожи лица — одна из актуальных проблем современной дерматологии [1]. В структуре акнеподобных дерматозов наибольший удельный вес имеет розацеа — 36%, причем, начиная с 2005 г., этот показатель имеет стойкую динамику к повышению [2]. Розацеа относится к заболеваниям лиц среднего возрастного периода — периода максимальной социальной и физической активности [3].

Многочисленные дискуссии относительно патогенетических механизмов развития розацеа до сих пор не прояснили причины возникновения этого дерматоза [4]. Проведенный психологический скрининг выявил у больных розацеа эмоционально-вегетативную неустойчивость с тенденцией к подавлению поведенческого реагирования эмоционального напряжения [5]. В многочисленных исследованиях установлена корреляция между розацеа и гепатопатией или холецистопатией. [6, 7]

Терапевтическое действие исследуемого нами препарата направлено на коррекцию различных нарушений функций внутренних органов, в частности, желудочно-кишечного тракта [8]. Фосфоглив — комбинированный препарат, содержащий фосфолипид растительного происхождения — фосфатидилхолин и натриевую соль глицерризиновой кислоты, оказывает мембраностабилизирующее, гепатопротекторное и противовирусное действие. Фосфатидилхолин является основным структурным компонентом фосфолипидного слоя биологических мембран, восстанавливает структуру и функции поврежденных мембран гепатоцитов, благодаря чему предотвращает потерю клетками ферментов и других активных веществ, нормализует белковый, липидный и жировой обмена, восстанавливает детоксикационную функцию печени, ингибирует формирование соединительной ткани печени, снижает риск возникновения фиброза и цирроза печени.

Изучение фармакокинетических характеристик Фосфоглива было проведено в ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН [9]. По данным Ю.С. Бутова и соавт. Фосфоглив способен встраиваться в структуру клеточных мембран, замещая дефекты липидного би-слоя, что ведет к восстановлению барьерной функции кожи. [10]. Учитывая повышенную заинтересованность печени и липидных нарушений в патогенезе большинства дерматозов, в том числе розацеа, мы провели изучение клинической эффективности Фосфоглива при данном дерматозе и его воздействие на некоторые функциональные и биохимические показатели.

**Целью нашего исследования** явилась оценка влияния Фосфоглива на лабораторные показатели и качество жизни пациентов, страдающих папуло-пустулезной формой розацеа.

**Материал и методы.** В данном исследовании приняли участие 110 человек обоего пола, страдающих розацеа в возрасте от 25 до 60 лет. Из них 60 человек (1 груп-

па) принимали комплексную терапию, а 50 респондентов (2 группа) – традиционную терапию, группу сравнения составили 40 человек того же возраста без сопутствующих соматических заболеваний (доноры).

Традиционная терапия включала орнидазол 1 г. – 2 раза в сутки 10 дней, доксицилин, 1 г. – 2 раза в сутки в течение 14 суток (при пустулезной форме после выделения и идентификации микробной флоры кожи с определением чувствительности к антибиотикам), бифиформ, аевит, витамины группы В, кларитин. Наружно пациенты использовали метрагил-гель 1 раз в сутки в течение 3-5 недель, спиртовые растворы с резорцином, серой, салициловой и борной кислотами. Для улучшения ожидаемого результата от проводимой терапии с учетом выявленной гепатобилиарной патологии и заболеваний желудочно-кишечного тракта, подтвержденных лабораторно и инструментально, пациентам первой группы к традиционной терапии нами был дополнительно назначен эссенциальный фосфолипид «Фосфоглив» по 2 капсулы 3 раза в сутки.

Все больные проходили полное клинико-физикальное обследование, которое включало жалобы, анамнез жизни и заболевания, данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Трансформация качества жизни предполагала самостоятельную оценку респондентом своего физического, психического, социального и экономического благополучия. Оценка качества жизни осуществлялась методом анкетирования. Все пациенты были подвергнуты анкетированию по выбранной нами методике включающей: тест Айзенка экстраверсия(ТАЭ), интроверсия(ТАИ), нейротизм(ТАН), тест Тейлора, шкала реактивности и личностной тревожности(ШРТ), дерматологический индекс качества жизни(ДИКЖ).

Перед началом лечения и после окончания терапии проводилась оценка биохимических показателей крови: определение общего белка, альбумина, холестерина, общего билирубина, аланин- и аспаратаминотрансминаз (АЛТ и АСТ соответственно), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), тимоловой пробы, каталазы; а так же исследование антиоксидантной системы включавшей: общую антиоксидантную активность (ОАА), супероксиддисмутазу (СОД), МДА (малоновыйдиальдегид), ацилгидроперекись (АГП).

Достоверность различий определяли с использованием критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При изучении психоэмоционального статуса больных розацеа практически у всех обследованных выявлены расстройства различной степени тяжести. Нами были отмечены высокие показатели по шкалам эмоциональной лабильности, сенситивности, агрессивности и нейротизма. Результаты, полученные нами после проведения анкетирования больных и здоровых, представлены в табл. 1, из которой видно, что после проведенного лечения, в схему которого был включен Фосфоглив, показатели ТАЭ, ТАИ, тест Тейлора, ШРТ, ДИКЖ, значительно снизились.

Эти факты объясняются тем, что психо-эмоциональное состояние пациентов с заболеваниями кожи, локализующимися на лице и способствующими возникновению обезображивающего косметического дефекта в максимальной степени подвержено изменениям, абсолютно совпадающим с изменениями локального статуса. В некоторых исследованиях, включающих изучение особенностей психоэмоциональной сферы пациентов с розовыми угрями и проведение детализации психоневротических расстройств так же отмечаются высокие показатели по шкалам и эмоциональной лабильности, и сенситивности, и агрессивности и нейротизма. Кроме того, у большинства пациентов по данным литературы отмечаются высокие показатели, отражающие симпатикотонические вегетативные сдвиги в организме, сопутствующие тревожности (учащенное сердцебиение, приступы головокружения и слабости и т.д.). Следует отметить, что выраженность психоэмоциональных расстройств не имела прямой зависимости от степени тяжести розацеа.

При оценке эффективности адекватной терапии, авторы указывают на улучшение показателей психоэмоционального статуса, а в ряде случаев - нормализация исследуемых показателей [11]. Нами отмечено, что значения сдвигов дерматологических



индексов в первой группе были больше, чем во второй, что говорит о более выраженной положительной динамике розацеа у пациентов, принимавших Фосфоглив, по сравнению с динамикой течения заболевания у больных, получавших лечение по традиционной методике.

Таблица 1

## Сдвиги дерматологических индексов у больных розацеа

№№ п.п.	Показатель	До лечения M ± m	I группа		II группа	
			После лечения M ± m	Сдвиг, %	После лечения M ± m	Сдвиг, %
1	ТАЭ	19,56±0,22	11,81±0,32	-40	17,46±0,23	-11
2	ТАИ	22,15±0,3	9,85±0,27	-56	14,42±0,27	-35
3	ТАН	22,58±0,34	12,77±0,31	-43	17,82±0,49	-21
4	Тест Тейлора	39,26±0,32	18,96±0,6	-52	31,24±0,47	-20
5	ШРТ	49,98±0,34	29,62±0,53	-41	44,28±0,54	-11
6	ДИКЖ	15,09±0,27	5,9±0,22	-61	8,4±0,19	-44
7	Σсдвигов, %			292		143

*Примечание:*

1. M±m – среднее значение показателя;
2. Сдвиг, % – изменение среднего значения показателя в сравнении с его величиной до лечения;
3. Σ сдвигов, % – величина суммы сдвигов без учёта знака сдвига.
4. Достоверность результатов исследования  $p \leq 0,05$ .

Далее нами было проведено исследование лабораторных показателей, установлены их средние значения и сдвиги цифровых значений данных показателей, в зависимости от проведенного лечения по отношению к группе до лечения.

Средние значения исследуемых лабораторных показателей отражены в табл. 2, из которой видно, что у больных розацеа имеются сдвиги, в ту или иную сторону, практически всех показателей. Аналогичные изменения в системе перекисного окисления липидов отмечают и другие исследователи.

Так, К.Н. Конторщиковой и соавт. описаны сведения о возможном участии нарушений баланса про- и антиоксидантной систем в патогенезе розацеа, что подтверждается нарушением показателей первичных и промежуточных продуктов, СОД, общей антиоксидантной активности плазмы, окислительной модификации белков [12]. О.А. Биткина указывает на повышение уровня СОД при различных формах розацеа [13]. Хотя в нашем исследовании наряду со значительными сдвигами показателей перекисного окисления, показатель супероксиддесмутаза на общем фоне изменился не так значительно.

Достоверно установлено, что у пациентов первой группы сдвиги по многим лабораторным показателям выше, чем во второй группе. Кроме того, после проведенного лечения с применением препарата Фосфоглив общая сумма сдвигов превысила в 2,5 раза сумму сдвигов группы получавшей традиционное лечение, что свидетельствует о высокой степени эффективности лечения розацеа с применением гепатопротектора Фосфоглив. На изменения, выявляемые в печени и желудочно-кишечном тракте указывает в своих исследованиях Г.Н. Тарасенко, при этом она утверждает, что коррекция указанных нарушений даёт хороший терапевтический эффект при розацеа [14]. После проведенного комплексного лечения наблюдалось значительное улучшение средних значений лабораторных показателей и показателей дерматологических индексов в первой группе, что говорит о более выраженной положительной динамике розацеа у пациентов, принимавших Фосфоглив.

Заключение. Таким образом, нами было установлено, что применение препарата Фосфоглив в комплексной терапии розацеа положительно влияет на общее состоя-



ние пациентов и локальный статус, тем самым нормализуя психоэмоциональное состояние и улучшая качество их жизни.

Таблица 2

**Средние значения лабораторных показателей  
в первой и второй группе больных до и после лечения**

№ № п.п.	Показатель	До лечения		Сдвиг, %	2 группа		Сдвиг, %		
		М ± m			М ± m				
1	Лейкоциты x 10 <sup>9</sup> /л	13,82	± 0,35	6,99	± 0,18	-49*	10,72	± 0,32	-22*
2	Эозинофилы, %	4,82	± 0,15	2,86	± 0,14	-41*	3,52	± 0,21	-27*
3	Лимфоциты %	40,21	± 0,32	31,50	± 0,44	-22*	37,82	± 0,47	-6*
4	СОЭ, мм/ч	20,65	± 0,33	8,80	± 0,37	-57*	14,92	± 0,41	-28*
5	Общ.белок, г/л	79,95	± 0,72	79,80	± 1,66	0	83,20	± 0,52	+4*
6	Альбумин	38,96	± 0,53	39,99	± 0,50	+3	41,47	± 0,39	+6*
7	Глобулин α 1 %	4,71	± 0,11	4,85	± 0,15	+3*	5,15	± 0,15	+9*
8	Глобулин α 2 %	7,68	± 0,11	7,88	± 0,15	+3	7,82	± 0,15	+2
9	Глобулин β %	14,03	± 0,49	11,07	± 0,47	-21	13,95	± 0,55	-1
10	Глобулин γ %	18,97	± 0,37	16,64	± 0,40	-12*	19,51	± 0,28	+3
11	Холестерин, ммоль/л	5,59	± 0,11	3,88	± 0,11	-31*	4,85	± 0,12	-13*
12	Общ.билирубин,мк моль/л	19,97	± 0,46	15,32	± 0,51	-23*	19,13	± 0,46	-4*
13	АЛТ, МЕ/мл	31,31	± 0,84	27,78	± 0,89	-11*	30,62	± 0,90	-2
14	АСТ, МЕ/мл	30,18	± 0,79	26,47	± 0,92	-12*	30,48	± 0,87	+1
15	ГГТ, МЕ	32,83	± 0,86	20,56	± 0,71	-37*	28,78	± 0,82	-12*
16	Тимоловая проба	4,68	± 0,15	2,11	± 0,12	-55*	3,85	± 0,18	-18*
17	Каталаза, мкат/мл	10,23	± 0,16	18,55	± 0,29	+81*	13,82	± 0,22	+35*
18	Кортизол	278,35	± 13,61	235,10	± 16,2	-16*	277,8 8	± 18,7	0
19	Общий тестестерон	7,71	± 0,66	7,41	± 0,94	-4*	7,17	± 0,76	-7*
20	Эстрадиол	0,45	± 0,05	0,50	± 0,06	+11*	0,32	± 0,05	-29*
21	ОАА,%	41,23	± 0,46	50,99	± 0,74	+24*	42,03	± 0,40	+2
22	СОД, у.е./мл	12,23	± 0,14	10,62	± 0,17	-13*	10,63	± 0,15	-13*
23	МДА, мкмоль/л	4,53	± 0,71	2,58	± 0,10	-43*	3,45	± 0,07	-24*
24	АГП, у.е.	0,63	± 0,02	0,24	± 0,74	-62*	0,55	± 0,02	-13*
26	Σсдвигов, %				634			259	

**Примечание:**

- 1.\* - статистически значимые сдвиги;
2. достоверность результатов исследования статистически значимых данных p≤0,05;
3. М±m – среднее значение показателя;
4. сдвиг, % - изменение среднего значения показателя в сравнении с его величиной до лечения;
5. Σ сдвигов, % - величина суммы сдвигов без учёта знака сдвига.

**Список литературы**

1. Шварц, Н.Е. Качество жизни больных угревой болезнью и его изменение вследствие проведения различных видов терапии/ Н.Е. Шварц, Л.В. Силина, В.А. Лазаренко // Курский науч.-практ.вестник «Человек и его здоровье» 2008;1: 91-96.



2. Юцковская, Я.А. Обоснование патогенетической терапии при акнеподобных дерматозах, осложненных клещевой инвазией *Demodex folliculorum*./ Я.А. Юцковская, Н.В. Кусая, С.Б. Ключник // Клиническая дерматология и венерология 2010;3:60-63.
3. К вопросу об истории и комплексном лечении розацеа./ Ю.С. Егорова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология 2009; 3: 80-84.
4. Современные представления о патогенезе и лечении розацеа./ А.М. Лалаева [и др.] // Клин.дерматология и венерология 2003; 2: 29–34.
5. Черкасова, М. В. Эглонил в патогенетической терапии розацеа / М. В. Черкасова, Ю. В. Сергеев //Вестник дерматологии и венерологии 1995;5: 40-43.
6. Абрагамович, Л.Е. Состояния гастродуоденальной и гепатобилиарной систем у больных розацеа, алерго и системными дерматозами./ Л.Е. Абрагамович, А.У. Лаврик // Акт.вопр.практ.мед. Тез.докл.науч.практ.конф; 1990 Сент. 20-21; Львов;1990.
7. Адаскевич, В.П. Акне вульгарные и розовые./В.П. Адаскевич// Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2005. с 160.
8. Терапия розацеа / М.И. Курдина [и др.] //Вестник дерматологии и венерологии 1998; 4:16-20.
9. Довжанский, С.И. Качество жизни – показатель состояния больных хроническими дерматозами./С.И. Довжанский// Вестник дерматологии и венерологии 2001;3: 12-14.
10. Фосфоглив в терапии ряда дерматозов. РМЖ / Ю.С. Бутов [и др.]// 2006; 5: 123-125.
11. Захарова, Е.Е. Опыт применения Пиразидола в комплексной терапии больных розовыми угрями. Тез.докл.науч.практ.конф. Национального альянса дерматологов и косметологов. 2008 Апрель;/ Е.Е. Захарова, Л.В. Силина // Ростов-на-Дону; 2008.
12. Уровень окислительного стресса у больных розацеа и обоснование терапевтического применения озono-кислородной смеси./ К.Н. Конторщикова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2010;
13. Применение медицинской озono-кислородной смеси в практике дерматолога / О.А. Биткина [и др.]//Медицинский альманах 2010; 2: 317-321.
14. Тарасенко, Г.Н. Роль патологии пищеварительного тракта и печени в патогенезе розацеа Российский журнал кожных и венерических болезней/ Г.Н. Тарасенко, Е.С. Васильева, С.А. Белякин // 2010; 1:54-57.

## ASSESSMENT OF THE CLINICAL EFFICACY OF THE ADMINISTRATION OF FOSFOGLIV IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH ROSACEA

O.V. KOBCEVA<sup>1</sup>, L.V. SILINA<sup>1</sup>,  
S.M. YATSUN<sup>2</sup>, N.G. FILIPPENKO<sup>1</sup>,  
A.E. PULIKOV<sup>1</sup>, D.S. SUMINA<sup>1</sup>,  
E.V. PISMENNAYA<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> *KurskStateMedicalUniversity*

<sup>2)</sup> *KurskStateUniversity*

**e-mail:** [evpismennaya@yandex.ru](mailto:evpismennaya@yandex.ru)

We observed 110 patients with rosacea and indicated a transformation of a life quality by using specific scales, questionnaires and indexes. A significant decrease of the components of life quality index has been revealed. By using point system while estimating the results of our research we have revealed the most common psychoemotional disorders. The authors established that the administration of Fosfogliv results in a considerable improvement of the course of rosacea and reduction in the activity of the inflammatory process contributing to the normalization of the lipid composition of the blood serum at the expense of the lipotropic and membrane stabilizing action.

**Key words:** rosacea, pink acne, Fosfogliv, psychoemotional disorders.



## ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ

**К.Ю. РЕТЮНСКИЙ**  
**Т.С. ПЕТРЕНКО**

*Уральская государственная  
медицинская академия,  
г. Екатеринбург*

*e-mail: retiunsk@mail.ru*

В статье изложены представления о патогенезе гиперкинетического синдрома (ГР) (согласно DSM-IV-R (AAP), синдром дефицита внимания с гиперактивностью) у детей, его терапии и реабилитации. На основании исследования детей младшего школьного возраста установлена роль резидуально-органического церебрального поражения в патогенезе ГР. Достоверность органической дисфункции мозга верифицирована с помощью клинического, электрофизиологического, нейропсихологического и ультразвукового исследований. Авторами предлагаются принципы эффективной терапии и реабилитации детей с данным расстройством.

Ключевые слова: гиперкинетическое расстройство у детей, синдром дефицита внимания и гиперактивности, патогенез, диагностика, терапия, реабилитация.

**Актуальность проблемы.** Гиперкинетическое расстройство (ГР) в детском возрасте относится к одной из актуальнейших проблем современной медицины в силу высокой распространенности, недостаточной изученности патогенетических механизмов, и, как следствие, невысокой эффективности имеющихся средств терапии. По данным исследователей, показатели распространенности ГР у детей варьируют в достаточно широком диапазоне, от 1 до 30% от популяции [1-11]. Формируясь в дошкольном возрасте и сохраняясь на протяжении всей жизни, ГР серьезно ограничивает адаптационные возможности индивида. Исходя из концепции коморбидности, ГР в детском возрасте часто сопутствуют тикозные расстройства, энурез, заикание, нарушения тревожно-депрессивного спектра, парасомнии, трудности в обучении [5, 7, 10, 11]. Став взрослыми, пациенты с ГР достигают менее высокого профессионального статуса, проявляют склонность к правонарушениям и злоупотреблению психоактивными веществами и алкоголем [10].

Различное толкование этиологии и патогенеза ГР обуславливает многообразие лечебно-реабилитационных подходов, носящих нередко взаимоисключающий характер. К патогенным факторам, обуславливающим биологическую модель патогенеза ГР, относят наследственную детерминированность и поражение ЦНС на ранних этапах онтогенеза. В результате повреждение лобно-стриарно-мозжечковых структур приводит к формированию патологических лобно-стриарно-мозжечковых взаимосвязей с нарушением нейротрансмиттерного баланса. Снижение в лобной доле количества нейротрансмиттеров (преимущественно дофамина и норадреналина) обеспечивает ослабление ее контролирующего влияния на низлежащие отделы [12, 13]. Компенсация этого нейрохимического дисбаланса осуществляется стимуляцией двигательных центров со стороны коры головного мозга, что и приводит к синдрому гиперактивности. Согласно одной из гипотез, повышенная двигательная активность служит защитным механизмом, поддерживающим функциональное взаимодействие между структурами мозга, обеспечивающими его нормальное развитие [14].

Благодаря современным методам нейровизуализации выявлено уменьшение размеров правой префронтальной коры, бледного шара, червя мозжечка. С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и спектральной томографии головного мозга у детей был установлен нарушенный нейрометаболизм со снижением перфузии в лобных долях и хронической гипоксии мозга [12]. Гибель нейронов и измененное функциональное состояние нервных клеток в зоне нейрометаболических нарушений приводит к возникновению гипергенераторной нейрональной активности, что реорганизует деятельность клеточных и межклеточных структур с формированием устойчивых патологических систем. Генерализация патологического процесса приводит к вовлечению в патологические связи новые нейрональные пулы [5, 6]. Данный патологический механизм объясняет компенсацию поврежденного мозга, а также степень выраженности и клиническое разнообразие психопатологических проявлений расстройств при резидуально-органическом психосиндроме.



Нейропсихологические исследования объясняют ГР нарушением исполнительных функций, способности организовать целенаправленную деятельность. Многочисленные нейропсихологические нарушения, дефицитарность психических функций связаны с формированием патологических функциональных систем. С помощью клинической ЭЭГ при ГР выявляются нарушения корковой ритмики, дисбаланс тормозных и активирующих систем мозга, очаговые изменения. Электрофизиологический вклад в концепцию патогенеза ГР заключается в подтверждении дисфункции лобной коры и подкорковых образований [4, 13, 15].

Психосоциальные теории, построенные на принципах поведенческой и психодинамической концепций, предполагают нарушение интеллектуального развития ребенка опосредованным действием социально-психологических факторов в сочетании с биологическими факторами. Наибольшее значение придается нежеланной беременности, попыткам прерывания беременности, психической травме будущей мамы в период беременности, неблагоприятному климату в семье [11-14].

Профессор В.Н. Краснов (2006), характеризуя многообразие современных концепций патогенеза и подходов к терапии ГР, выделяет три варианта решения обозначенной клинико-социальной проблемы:

1. Североамериканский подход с традиционной культурой использования заместительной терапии (психостимуляторы и антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина – СИОЗН);
2. Российский подход с доминированием средств нейрометаболического ряда;
3. Универсальный подход, отражающий биопсихосоциальную парадигму реабилитации.

Современный стандарт терапии ГР в США и многих европейских странах включает применение психостимуляторов (страттера) и антидепрессантов класса СИОЗН (атомоксетин), побочные эффекты и осложнения которых неоднократно обсуждались [9-11]. Заместительная терапия отражает синдромологическое мышление врачей, живущих в пространстве современных классификаций болезни. Очевидно, что необходимость в долгосрочной, нередко пожизненной терапии данной группой препаратов должна быть соотнесена с вопросами ее эффективности и безопасности [11].

Российский подход при ГР предполагает применение препаратов нейрометаболического ряда. Однако практика показала относительно невысокий терапевтический потенциал изолированной терапии ноотропами при ГР. Авторами также отмечен растормаживающий эффект нейрометаболиков [1-6].

Тем не менее, согласно данным проф. Т.А. Ворониной (ГУ НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова РАМН, Москва, 2007-2009), ключевая долгосрочная стратегическая программа отечественных фармакологов направлена на создание медикаментозных средств лечения ГР, превосходящих по эффективности зарубежные препараты и лишенные их недостатков (побочные, осложнения и зависимость). Так, за последние пять лет фармакотерапевтический арсенал российского врача пополнился рядом отечественных средств, улучшающие мнестические и моторные функции: ноопепт, тенотен, семакс, фенотропил, нооглютил, ладастен.

Поиск новых методов патогенетической терапии сулит немалую терапевтическую выгоду. Так, обсуждается эффективность гомеопатического препарата тенотен, представляющего собой антитела к мозгоспецифическому белку S-100. Препарат нормализует уровень моноаминов в разных отделах головного мозга и оказывает противотревожный эффект через ГАМК-ергическую систему [16].

В последнее время получили развитие эффективные и неинвазивные методики лечения ГР. Широко применяется нейробиоуправление – методика биологической обратной связи, направленная на активизацию механизмов пластичности головного мозга [17]. Биосвязь используется для изменения функционального состояния ЦНС на основе перестроек спектральных характеристик ЭЭГ. Тренинг направлен на увеличение быстрой активности в диапазоне бета-1-ритма при подавлении тета-активности.

Другим не менее эффективным неинвазивным методом влияния на процессы нейродинамики является транскраниальная микрополяризация. Метод заключается в воздействии постоянного гальванического электрического тока небольшой силы на ткани головного мозга. В результате улучшаются взаимосвязи корковых отделов и хво-

статого ядра. Также, предположительно происходит повышение уровня возбудимости нейронных систем, их чувствительности, активации антисистем, стресс-лимитирующих систем, разрушение устойчивого патологического состояния, что способствует ускорению процессов развития (речи, тонкой моторики, нейропсихологических функций) [18-20].

Высокую эффективность при ГР показал метод симпатокоррекции В.С. Кубланова. Нейрогенная регуляция оказывает влияние на мозговой кровоток за счет изменения тонуса мозговых сосудов самых различных калибров: от магистральных артерий, до микроциркуляторного русла. Констрикторное влияние на сосудистый тонус осуществляется через симпатический отдел ВНС, причем ведущая роль в этом процессе принадлежит верхнему шейному и звездчатому ганглиям. Симпатокоррекция является методом управления характеристиками вегетативной нервной системы. Для лечебного воздействия используются характеристики фокусированного вращающегося поля электрических импульсов, оказывающих стимулирующее влияние на звездчатый ганглий. Подобранные по индивидуальной переносимости и некоторым другим физиологическим параметрам воздействия нормализуют мозговой кровоток и повышают порог судорожной готовности за счёт изменения нейрометаболизма и нейротрансмиттерного баланса [21].

Очевидно, что разработка эффективной биопсихосоциальной лечебно-реабилитационной модели ГР является остро востребованной. В решении данной проблемы перспективным выглядит сравнительно-возрастной подход с установлением клинко-параclinical закономерностей ГР у детей дошкольного и младшего школьного возраста. С учётом современных взглядов на процессы развития ГР наиболее целесообразным лечением считаем применение комплексной программы терапии, включающей использование средств нейрометаболического ряда, антиконвульсантов, немедикаментозного лечения (метод симпатокоррекции) и мероприятий по психолого-педагогической и нейропсихологической коррекции.

**Материал и методы.** В ходе настоящего исследования в Институте медицинских клеточных технологий города Екатеринбурга комплексному исследованию были подвергнуты 174 ребёнка в возрасте 6-9 лет (115 мальчиков и 59 девочек), посещавших детские дошкольные учреждения и начальные классы общеобразовательных школ. К критериям включения этой группы были отнесены: наличие клинических признаков ГР (в соответствии с МКБ-10 – F90), возраст 4-9 лет, интеллектуальные показатели не ниже среднего по шкале Векслера. Из исследования исключались нарушения поведения вследствие иных психических расстройств. Контрольное сравнение проводилось с показателями одновозрастных групп детей, со средним интеллектом и без клинических признаков ГР в количестве 30 человек (15 мальчиков и 15 девочек), которые также посещали детские дошкольные учреждения и общеобразовательные средние школы.

Клинко-анамнестический метод являлся основным и преследовал цель установления клинко-психопатологических и клинко-динамических закономерностей в сравниваемых группах. Степень выраженности основных симптомов ГР оценивалась при помощи психометрической шкалы ADHD-RS-IV [22]. Психофизиологическое обследование при помощи TOVA-теста (The Test of Variables of Attention), проводилось для определения зрелости функциональных систем мозга [23]. Нейропсихологическое обследование (по А.В. Семенович, 2002) служило наглядным подтверждением динамики функционального состояния мозга. Кроме того, нейропсихологический метод позволял не только выявить пострадавшие функциональные звенья, но и уточнить их вероятностное местонахождение в головном мозге, что в дальнейшем помогало в разработке индивидуальных программ нейропсихологической коррекции. Оценка тонкой моторики ребенка производилась с использованием тестов из батареи А.Р. Лурия (1973), выбранных путем апробации на данных возрастных группах с разработкой критериев балльных оценок Ж.М. Глоzman, с соавт. (2006) [24-26].

Компьютерная ЭЭГ, регистрируемая на 21-канальном энцефалографе «Энцефалан-131-03», позволяла верифицировать нарушения биоэлектрической активности головного мозга. С помощью ультразвуковой доплерографии на аппарате «Сономед-350» оценивалось состояние кровотока в артериовенозных магистралах головного мозга, и определялись адаптационные возможности ауторегуляторного аппарата церебральных сосудов при нагрузке.



В ходе исследования было сформировано три подгруппы детей по выбранному методу лечения. Первую группу составили 72 ребёнка, получавших комплексную терапию нейрометаболическими средствами, антиконвульсантами и курсовое лечение методом симпатокоррекции. Вторая группа из 55 детей находилась на терапии нейрометаболическими средствами и антиконвульсантами. Третью группу составили 47 детей на терапии исключительно нейрометаболическими средствами. В качестве нейрометаболического средства применялся оригинальный препарат ноотропил. Выбор антиконвульсанта определялся на основании ЭЭГ-характеристик. При наличии на ЭЭГ парциальной патологической активности использовался карбамазепин пролонгированной формы, при генерализованной патологической активности – вальпроаты в стандартных возрастных дозировках. Метод симпатокоррекции применялся курсами по пять сеансов продолжительностью 15 минут и кратностью 2 раза в год под контролем ЭЭГ. Также всем детям проводилась нейропсихологическая коррекция и психосоциореабилитационные тренинги. При необходимости родители вовлекались в группы семейной терапии.

Оценка результатов лечебных мероприятий производилась на протяжении года. Статистический анализ проводился с применением программного пакета Statistica 6.0 for Windows [27]

**Результаты исследования.** В результате исследования были установлены общие клинико-психопатологические и клинико-динамические особенности ГР в сравнительно-возрастном аспекте. Так, в происхождении ГР ведущее значение играют биологические факторы, к которым относится резидуально-органическая церебральная недостаточность, выявленная у всех 174 детей (100%). Общим для ГР являются признаки стержневого психоорганического синдрома, близкого по своему значению к F 07.9 (МКБ-10), но не соответствующие ему полностью. Возрастная клиническая динамика ГР и коморбидных им психопатологических расстройств обусловлена декомпенсацией и неполной компенсацией нарушенных функций, а также процессами возрастного созревания систем мозга, характерного для динамики расстройств психоорганического круга. У 163 детей (93,7%) в раннем детстве преобладали синдромы органической невропатии. У 169 детей (97,1%) в дошкольном возрасте доминировал гиперкинетический синдром. В младшем школьном возрасте у 128 детей (73,6%) гиперактивность дополняли церебральные и эмоциональные расстройства с преобладанием аффективно-возбудимых реакций. Достоверность органической дисфункции мозга при ГР также верифицировалась с помощью неврологического, электрофизиологического, нейропсихологического и ультразвукового исследований.

Клиническая ЭЭГ у всех детей с ГР характеризовалась лёгким или умеренным снижением функционального состояния коры головного мозга. В 127 случаях (73,0%) под нагрузкой (гипервентиляция, светостимуляция) регистрировались синхронно-билатеральные всплески, преимущественно тета-диапазона, что соответствует пограничному типу ЭЭГ. В 51 случае (29,3%) функциональная нагрузка приводила к общей дезорганизации основного ритма и появлению высокоамплитудных медленноволновых разрядов, что соответствует патологическому типу ЭЭГ. Соотнесение отчётливых эпилептиформных паттернов ЭЭГ с клиническими проявлениями психоорганических расстройств с высокой вероятностью свидетельствуют об эпилептизации мозга.

Нейропсихологическое обследование выявляло нарушения динамического праксиса у 148 детей (85,1%), пространственно-конструктивной деятельности у 145 детей (83,3%), зрительно-моторной координации у 128 детей (73,6%), слухоречевой памяти у 79 детей (45,4%) и реципрокной координации у 152 детей (87,4%), что подтверждает церебральную дисфункцию с вовлечением лобно-центральных, височных отделов, мезодиаэнцефальных структур и межполушарных комиссур.

В ходе экстра- и транскраниальной ультразвуковой доплерографии у 153 детей (87,9%) выраженных гемодинамических нарушений обнаружено не было. У 17 детей (9,8%) случаев были установлены признаки увеличения линейной скорости кровотока в артериях вертебробазиллярного бассейна с одновременным нарушением венозного оттока, обуславливающего синдром внутричерепной гипертензии. У 39 детей (22,4%) была выявлена экстравазальная компрессия сосудов на уровне сегментов С1-С2, что косвенно свидетельствовало о перинатальной травме с дислокацией шейных позвон-

ков. У 86 детей (49,4%) отмечались признаки церебральной ангиодистонии. У 67 детей (38,5%) отмечалось изменение коэффициентов реактивности при проведении функциональных проб. У 122 детей (70,1%) выявлялись признаки затруднения венозного оттока по позвоночным венам.

Основными клиническими проявлениями ГР являлись невнимательность, гиперактивность, импульсивность. Дети сравниваемых подгрупп различались незначительно по выраженности симптомов ГР, но достоверно отличались от контрольной группы более высокими показателями нарушения внимания, импульсивности и гиперактивности по шкале ADHD-RS-IV (табл. 1).

Таблица 1

**Выраженность основных симптомов ГР по шкале ADHD-RS-IV в исследуемых группах**

Показатель	I группа (симпатокоррекция) (n=72)	II группа (карбамазепин) (n=55)	III группа (ноотропил) (n=47)	Контрольная группа (n=30)
Нарушение внимания / импульсивность	2,24±0,19**	2,38±0,14**	2,19±0,21**	0,66±0,11
Гиперактивность	2,09±0,13**	1,97±0,18**	1,97±0,20**	0,48±0,09
Общий балл	2,17±0,16**	2,18±0,16**	2,08±0,21**	0,57±0,10

\*\* p<0,05 – достоверность различий по сравнению с показателем контрольной группы

Уменьшение выраженности основных симптомов ГР (нарушение внимания, гиперактивность, импульсивность) отмечалось во всех трёх исследуемых группах. Однако, достоверность положительной динамики была подтверждена лишь в первых двух группах (где применялись симпатокоррекция и антиконвульсанты). Динамика показателей в группе с применением ноотропила оказалась не достоверной. Наиболее выраженное достоверное снижение всех показателей по шкале ADHD-RS-IV было отмечено в первой группе, где применялся метод симпатокоррекции. Показатели гиперактивности, импульсивности и невнимательности снизились практически до нормальных значений (табл. 2).

Таблица 2

**Динамика показателей ADHD-RS-IV до и после лечения в исследуемых группах**

Показатель	До лечения (n=174)	I группа (симпатокоррекция) (n=72)	II группа (карбамазепин) (n=55)	III группа (ноотропил) (n=47)
Нарушение внимания / импульсивность	2,27±0,18	0,98±0,21**	1,49±0,22*	1,94±0,31
Гиперактивность	2,01±0,17	0,97±0,26**	1,37±0,27*	1,86±0,35
Общий балл	2,14±0,18	0,98±0,24**	1,43±0,25*	1,90±0,33

\* p<0,05 – достоверность различий по сравнению с показателем до лечения

\*\* p<0,01 – достоверность различий по сравнению с показателем до лечения

Как следует из табл. 2, в группе «симпатокоррекция» комплексная терапия привела к значительному повышению качества внимания, редукции гиперактивности, и, в меньшей степени, импульсивности у большинства пациентов у 51 ребёнка (68,9%, n=74). Следует отметить высокую достоверность различий показателей в I группе до и после лечения, что свидетельствует в пользу его эффективности. В III группе терапия ноотропилом привела к позитивной динамике показателей при отсутствии достоверности различий сравниваемых показателей.

Психофизиологическое тестирование TOVA («Test of Variables of Attention») в компьютерном исполнении было представлено тремя группами тестов, позволяющих су-



дять о степени нарушений внимания (пропуск значимых стимулов), импульсивности (ложное нажатие на кнопку), скорости переработки информации (время реакции). Исходные показатели детей с ГР до терапии подвергались сравнению с показателями детей основных групп и показателями детей контрольной группы после 6 месяцев курса лечения. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Средние значения показателей TOVA-теста до и после лечения  
в исследуемых группах**

Показатель		До лечения (n=174)	I группа (симптокоррекция) (n=72)	II группа (карбамазпин) (n=55)	III группа (ноотропил) (n=47)	Контрольная группа (n=30)
Пропуски значимых стимулов, (%)	Первая половина	19,1 ± 2,4	7,5 ± 1,9**	10,2 ± 2,2 **	13,5 ± 2,7 *	5,4 ± 2,4
	Вторая половина	29,5 ± 3,3	8,1 ± 2,7**	15,1 ± 2,5 *	22,9 ± 2,9	4,2 ± 2,1
Ложная тревога (%)	Первая половина	15,3 ± 2,2	7,7 ± 1,3**	9,7 ± 1,7 *	12,6 ± 2,1	3,2 ± 1,8
	Вторая половина	29,2 ± 3,3	19,9 ± 2,7**	22,4 ± 2,1 *	25,5 ± 2,7	10,1 ± 3,8
Время ответа (мс)	Первая половина	795 ± 103	738 ± 98	762 ± 112	785 ± 137	574 ± 91
	Вторая половина	741 ± 126	656 ± 104	685 ± 117	655 ± 147	606 ± 96

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с показателем до лечения

\*\* $p < 0,01$  – достоверность различий по сравнению с показателем до лечения

Как следует из табл. 3, достоверное улучшение психофизиологических показателей, отражающих качество внимания (тест «Пропуски значимых стимулов») было достигнуто во всех трёх группах. При этом достоверная редукция импульсивности (тест «Ложная тревога») была отмечена лишь в первых двух группах. В целом, достоверная положительная динамика психофизиологических показателей на фоне комплексной терапии с применением симптокоррекции наблюдалась у 38 ребёнка (51,4%,  $n=74$ ) основной группы. Влияние всех методов лечения на время принятия решений (время реакции) оказалось статистически недостоверным. На рисунках 2, 3 и 4 отражена динамика психофизиологических показателей в трёх тестах в исследуемых группах.

Таким образом, результаты психофизиологического исследования подтверждают клинические данные о позитивном влиянии комплексной терапии с применением симптокоррекции на качество внимания, умственную работоспособность. Редукции подвергается и импульсивность.

Анализ ЭЭГ детей, получавших разную терапию, показал наибольшую редукцию медленно-волновой активности, преимущественно тета-диапазона, в группе комплексной терапии (с использованием психофармакологии, метода симптокоррекции, нейропсихологической коррекции). В этой же группе отмечалась быстрая стабилизация основного альфа-ритма и увеличение устойчивости к нагрузкам, т.е. повышению порога судорожной готовности. Однако, полученные данные ЭЭГ требуют дальнейшего изучения и анализа.

Переносимость терапии во всех группах можно охарактеризовать как хорошую. Побочное действие от метода симптокоррекции проявлялось в виде повышенной сонливости, легкой седации в первые дни применения. Антиконвульсанты детьми переносились хорошо, нежелательные явления отмечались у 15 детей (8,6%) в виде проходящей тошноты, головной боли, небольшой заторможенности. Незначительное снижение их дозировки быстро устраняли побочные эффекты. Прием нейрометаболических в исследуемых группах также не сопровождался нежелательными явлениями.

В настоящее время продолжается катамнестическое наблюдение 62 детей, получавших лечение методом симптокоррекции. Спустя 6 месяцев после окончания курса лечения достигнутое клиническое улучшение сохранялось у 57 детей (91,9%).

Комплексная биопсихосоциальной реабилитации была направлена на противодействие деструктивным и асоциальным тенденциям, обучение и тренинг социально-приемлемым формам поведения, формирование и закрепление навыков самоконтроля. Для педагогов более значимыми являлись те случаи, при которых ГР сочетается со специфическими нарушениями школьных навыков, личностными, невротическими и аффективными нарушениями (тревожность, озабоченность своей неуспешностью, расстройства настроения с тревожными эмоционально-личностными реакциями, особенности межличностного взаимодействия с тенденцией к «избегающему поведению», робостью и стремлением находиться в изоляции).

Педагогическая коррекция была ориентирована на преодоление симптомов невнимательности и гиперактивности / импульсивности. Стратегии по обучению детей с ГР представляют собой хорошо разработанные педагогические методики, заключающиеся в объяснении ребенку того, что от него хотят, с опорой на наглядность, пошаговый метод подачи материала, «подсказки» по мере продвижения, письменный и устный инструктаж. Кроме того, психолого-педагогическая коррекция включает в себя выработку положительной обратной связи, игнорирование «плохого» поведения ребенка, обучение взаимодействию, обучение детей вместе с родителями умению общаться через мотивационные системы, построенные на понимании вербальных и невербальных социальных знаков.

Нейропсихологическая коррекция включала в себя комплекс упражнений направленных на развитие у детей возможностей произвольно (целенаправленно) планирования, регулирования и контролирования своих действий. Также они позволяют улучшить концентрацию и распределение внимания. Упражнения построены в виде игр, чтобы вызвать интерес у ребёнка. К ним относятся подвижные игры на внимание, дифференцированные по задействованным ориентировочным анализаторам (зрительный, слуховой, вестибулярный, кожный, обонятельный, вкусовой, тактильный) и по отдельным компонентам внимания (фиксация, концентрация, удержание, переключение, распределение); игры на усидчивость и неподвижность (не требующие напряжения активного внимания и допускающие проявления импульсивности); игры на сдержанность, самоконтроль импульсивности (позволяющие при этом быть невнимательным и подвижным); три вида игр с двуединой задачей (требующие быть одновременно внимательным и сдержанным, внимательным и неподвижным, неподвижным и неимпульсивным); игры с триединой задачей (с одновременной нагрузкой на внимание, усидчивость, сдержанность).

Психотерапевтическая коррекция была направлена на отработку навыков контроля над поведением детей с ГР. Приемлемы различные виды индивидуальной и групповой психотерапии, способные разрешить внешние и внутренние психогенные конфликты, обеспечить личностный рост и гармонизацию межперсональных отношений, позитивную социализацию. Как и при других пограничных состояниях у детей обязательным условием успешности данной работы является семейный характер психотерапии.

При разработке подобных программ учитывается то обстоятельство, что большинство психосоциальных методов и средств воздействия необходимо применять в течение длительного периода времени, при этом их глубокое влияние может казаться неочевидным. Рядом исследователей предлагается комплексная многоуровневая терапия и психокоррекция детей страдающих ГР, включающая метаболический, нейрофизиологический, синдромальный, поведенческий и личностный уровень воздействия [28, 29].

**Заключение.** Генетическая детерминированность признака лишь облегчает возникновение патологического признака при обязательном участии патогенных факторов, влияющих на мозг на ранних этапах онтогенеза. Формирование устойчивых патологических систем с формированием эпилептизации мозга является важным механизмом компенсации органически измененного мозга. Вовлечение большого числа нейронов с усвоением гипергенераторных характеристик нейронов объясняет широкий перечень психопатологических синдромов резидуально-органического спектра, сопутствующих ГР. Таким образом, ГР следует отнести к расстройствам психоорганического круга, в основе которого лежат механизмы схожие с эпилептогенезом.

С учетом высокой распространенности гиперкинетического расстройства в детской популяции поиск новых эффективных и безопасных методов лечения является



одной из актуальных задач современной медицинской науки. В этой связи, новый метод симпатокоррекции служит нормализации мозгового кровотока, способен подавлять гипергенераторные характеристики нейронов, определяющих формирование ГР.

К средствам эффективной патогенетической терапии ГР следует отнести антиконвульсанты и нейрометаболики, метод симпатокоррекции.

В ходе настоящего сравнительного исследования эффективности метода «симпатокоррекции» у детей с ГР в течение 1 года было достигнуто улучшение поведения ребёнка с достоверной оптимизацией показателей качества внимания. При этом наблюдалась редукция гиперактивности. Подтверждением клиническим эффектам являлась позитивная динамика психометрических показателей (согласно шкалы ADHD-RS-IV) и психофизиологических показателей (TOVA-тест).

При этом комплексное лечение не вызывало побочных эффектов и осложнений, требующих отказа от терапии.

### Список литературы

1. Заваденко, Н.Н. Как понять ребенка: дети с гиперактивностью и дефицитом внимания. – 2-е изд./Н.Н. Заваденко – М., Издательский дом «Школа-Пресс, 2001. – 128 с.
2. Заваденко, Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте./ Н.Н. Заваденко – М., МИА. – 2005. – 234 с.
3. Кропотов, Ю.Д. Современная диагностика и коррекция синдрома нарушения внимания: (нейрометрия, электромагнитная томография и нейротерапия)./Ю.Д. Кропотов – С.-Пб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. – 148 с.
4. Pliszka, S. Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response in ADHD / S. Pliszka// J. Amer. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 1989. – Vol. 28. – P. 882-7.
5. New England Journal of Medicine// Zimetkin A.J.[et al.]1990; 323: 1361-66.
6. Barkley, R.A. Adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview of empirically based treatments./ R.A. Barkley // J Psychiatr Pract. 2004 Jan;10(1):39-56.
7. Брызгунов, И.П. Непоседливый ребенок, или все о гиперактивных детях. – 2-е изд., испр. и доп./ И.П. Брызгунов, Е.В. Касатикова // – М.: Психотерапия, 2008. – 208 с.
8. Гасанов, Р.Ф. Патогенез, клиника и диагностика синдрома дефицита внимания / Р.Ф. Гасанов // Бехтеревские чтения: Сб. научных трудов – СПб.: Изд-во СПб НИПНИ имени В.М. Бехтерева, 2009. – С.193-217.
9. Mental disorders and disability among patients in a primary care group practic. / M. Olfson [et al.] // Am. J. Psychiatry, 1997; 154: 1734-1740.
10. Barkley, R.A. ADHD (handbook). – 3-ed. – New York, The Guilford Press. – 2006. (Баркли Р.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: Руководство по диагностике и лечению. – 3-е изд. – Нью-Йорк: Издательство Гилфорд, 2006.).
11. Spetie, L., Arnold, E.L. Attention deficit / Hyperactivity disorder. // In: Lewis's Child and adolescent psychiatry: A Comprehensive Textbook. – Fourth edition, ed. by Andres Martin, Fred R. Volkmar, Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, 2007. – P.p. 430-454.
12. Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. Руководство / Г.Н. Крыжановский – М., Медицина, 1997. – 352 с.
13. Мачинская, Р.И. Динамика электрической активности мозга у детей 5-8 лет в норме и при трудностях обучения / Р.И. Мачинская, И.П. Лукашевич, М.Н. Фишман // Физиология человека. – 1997. – Т. 23. – № 5. – С. 5-11.
14. Лохов, М.И. Плохой хороший ребенок. Проблемы развития, нарушения поведения, внимания, письма и речи./ М.И. Лохов, Ю.А. Фесенко, М.Ю. Рубин // – С.-Пб.: «ЭЛБИ-СПб», 2-ое изд., 2005. – 318 с.
15. Мартюшев-Поклад, А.В. Стресс-лимитирующие системы и нейрональная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств. / А.В. Мартюшев-Поклад, Т.А. Воронина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2. – № 4. – С. 15-25.
16. Мартюшев-Поклад, А.В. Белок S100 как потенциальная мишень нейромодуляции. // А.В. Мартюшев-Поклад, Т.А. Воронина // Вестник биологической психиатрии. – 2004. – № 3. – С. 3-9.
17. Электроэнцефалографическое биоуправление в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ – предвестник аддиктивных расстройств). / М.Б. Штарк [и др.] // Наркология. – (1). – 2004. – С.56-65.
18. Заваденко, Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте./Н.Н. Заваденко – М., МИА. – 2005. – 234 с.



19. Чимаров, В.М. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей/ В.М. Чимаров, Е.В. Левитина, О.Р. Ноговицина– Тюмень., Издательство «Вектор Бук», 2005. – 256 с.
20. Чутко, Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и сопутствующие расстройства./Л.С. Чутко – С.-Пб.: ЗАО «ХОКА», 2007. – 136 с.
21. Кубланов, В.С. О некоторых возможностях электрофизического метода коррекции активности симпатической нервной системы /В.С. Кубланов// Физиотерапевт. – 2007. – № 9. – С. 39-43.
22. ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation./ G.J. DuPaul [et al.]// New York, NY: Guilford Press; 1998
23. Greenberg, L.M. Developmental normative data on the test of variables of attention (Т.О.В.А.). J Child Psychol Psychiatry. / L.M. Greenberg, I.D. Waldman //1993 Sep;34(6):1019-30.
24. Семенович, А.В. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте./А.В. Семенович – М.: Издательский центр «Академия», 2002. – 232 с.
25. Глозман, Ж.М. Практическая нейропсихология: помощь неуспевающим школьникам. Нарушения обучения, поведения; дисграфия; дислексия; коррекция СДВГ; трудности общения; эмоциональные расстройства./Ж.М. Глозман – М., ЭКСМО, 2010. – 288 с.
26. Максименко, М.Ю. Нейропсихологический подход к коррекционной работе с детьми дошкольного и младшего школьного возраста /М.Ю. Максименко// 1-я Международная конференция памяти А.Р. Лурия / Под. ред. Е.Д. Хомской, Т.В. Ахутиной. – М.: Изд-во МГУ, 1997. – С. 61.
27. Глянц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ./С. Глянц – М., Практика, 1998. – 459 с.
28. Гасанов, Р.Ф. Патогенез, клиника и диагностика синдрома дефицита внимания / Р.Ф. Гасанов // Бехтеревские чтения: Сб. научных трудов – СПб.: Изд-во СПб НИПНИ имени В.М. Бехтерева, 2009. – С.193-217.
29. Актуальные проблемы психокоррекции в педагогике // Психокоррекция: теория и практика: Сб. научных трудов под редакцией Ю. С. Шевченко, В. П. Добриденя, О. Н. Усановой. Научно-практический центр «Коррекция». Москва 1995. – С. 5-15.

## HYPERKINETIC DISORDER IN CHILDREN MODERN CONCEPTIONS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT

K.YU. RETYUNSKIY<sup>1,2</sup>  
T.S. PETRENKO<sup>1,2</sup>

<sup>1)</sup> *Institute of Medical Cell Technology / Laboratory of studies of cognitive deficits in children, Ekaterinburg*

<sup>2)</sup> *Ural State Medical Academy / Department of Psychiatry, Ekaterinburg*

**e-mail: retiunsk@mail.ru**

This article is devoted to the controversial aspects of the pathogenesis of the Hyperkinetic disorder (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) in children, its therapy and rehabilitation. It was carried out the investigation of younger children suffering from hyperkinetic disorders. It was established, that the main role plays residual organic deficiency, which one was found in 100% of all cases. Authenticity of the organic brain disfunction was verified with help of the clinical, electrophysiological, neuropsychological and ultrasonic methods. Authors suggest foundations of a result therapy and rehabilitation of this disorder.

**Key words:** hyperkinetic disorder, attention deficit/hyperactivity disorder, pathogenesis, diagnosis, treatment, rehabilitation.



## СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛОТОЧНОГО ШВА

**В.Д.ЛУЦЕНКО<sup>1</sup>**  
**В.В.ХВОСТОВОЙ<sup>2,3</sup>**  
**Ю.С.ВОРОНА<sup>3</sup>**  
**В.Е.РОМАНИЩЕВ<sup>3</sup>**  
**И.С.ВОРОНА<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

<sup>2)</sup> *Курский государственный медицинский университет*

<sup>3)</sup> *Курский областной онкологический диспансер*

*e-mail: yurivorona@yandex.ru*

В статье представлены данные по результатам оперативного лечения пациентов с опухолями гортани и гортаноглотки. Дана клиническая оценка способа повышения стабильности глоточного шва путем использования мембран из аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, с укладкой их на линию анастомоза.

Известно, что тромбоциты являются наиболее удобным и дешевым источником протеинов – факторов роста, участвующих в регенерации поврежденных тканей. Наиболее богат опыт их применения в стоматологии, сердечно – сосудистой хирургии, травматологии. Указанные свойства тромбоцитов явились теоретической предпосылкой их использования в формировании глоточного шва для повышения его стабильности.

Ключевые слова: глоточный шов, мембрана аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, кожно – глоточный свищ.

**Актуальность.** Злокачественные новообразования гортани и гортаноглотки составляют около 2% в структуре общей онкологической заболеваемости. Несмотря на то, что диагностика этих заболеваний не представляет трудностей, 62–84% больных, впервые обратившихся в специализированное лечебное учреждение, имеют запущенные формы заболеваний [8].

Основной морфологической разновидностью опухолей указанных локализаций является плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, который отличается склонностью к локорегиональному рецидивированию, умеренной химио – и радиочувствительностью и метастазированием в шейные лимфатические узлы в 60–80% случаев [4, 10].

Указанные биологические свойства плоскоклеточной карциномы определяют приоритетность хирургического метода в лечении опухолевой патологии гортани и гортаноглотки. При местнораспространенном онкопроцессе эффективность лучевой терапии в самостоятельном варианте составляет 25–30% [1]. Пациентам с высокодифференцированными формами опухолей, эндофитным или смешанным характером роста оперативное вмешательство предпочтительнее выполнять на первом этапе комбинированного или комплексного лечения [6]. При рецидиве заболевания или при наличии второй опухоли в области головы и шеи операция часто остается единственным методом лечения.

В настоящее время основным вариантом оперативного пособия при раке гортани остается ларингэктомия, а при раке гортаноглотки – ларингэктомия с круговой или субтотальной резекцией гортаноглотки, при этом часто с одно – или двухсторонней шейной лимфодиссекцией [7, 9].

При тотальном удалении гортани происходит вскрытие просвета дыхательных и пищеварительных путей. При этом происходит контаминация раневой поверхности условно – патогенной микрофлорой, обитающей на слизистой. Поэтому все операции при местнораспространенных опухолях головы и шеи можно отнести к контаминированным или даже инфицированным – в тех случаях, когда опухоли сопутствуют распад и вторичное нагноение. Этот фактор является решающим в развитии местных послеоперационных инфекционных осложнений, частота которых может достигать 37–87% [11].

Наиболее частым местным осложнением является несостоятельность швов глоточно–пищеводного анастомоза с развитием нагноения в области послеоперационного шва и формированием сквозных кожно–глоточных дефектов – свищей и фарингостом. Осложненное течение раневого процесса исключает возможность проведения адьювантного противоопухолевого лечения, продляет сроки госпитализации, способствует

увеличению расходов на уход и лечение больного, а кроме того, вызывает психологическую подавленность у пациента, в том числе, из-за необходимости длительное время принимать пищу через назогастральный зонд [12].

По данным литературы, формирование постларингэктомических кожно-глочных фистул отмечается у 4-65% больных, чаще – у 13–25% [5, 8, 12]. Среди факторов, которые способствуют их развитию отмечают следующие: предоперационная химиотерапия, обширность и длительность хирургического вмешательства, объем интраоперационной кровопотери, опыт и квалификация хирурга, дизайн глоточно-пищеводного шва, тип шовного материала, возраст пациента, наличие у него сопутствующей патологии, пред- и послеоперационный уровень гемоглобина, альбуминов, ранее выполненная трахеостомия по поводу стеноза гортани и т.д.

Наиболее значимой причиной появления свищей является проведение на предоперационном этапе лучевой терапии [11]. Облучение способствует развитию субинтимального фиброза, эндартериита и тромбообразованию в сосудах шеи, что приводит к нарушению тканевой микроциркуляции и формированию соединительной ткани [12], поэтому оперируемая зона находится в состоянии гипоксии.

Ведущая роль в профилактике осложнений отводится технике глоточного шва и оперативной технике. Несмотря на существующие варианты повышения состоятельности глоточного шва, частота формирования послеоперационных дефектов глотки и пищевода остается высокой.

В восстановлении и регенерации тканей доказана положительная роль тромбоцитарного концентрата, или аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (ПОТ). Тромбоциты являются наиболее удобным источником протеинов, участвующих в регенерации поврежденных тканей, факторов роста. Использование аутоплазмы представляет одну из возможностей моделирования и улучшения заживления раны [2].

**Целью** исследования явилась клиническая оценка эффективности применения мембран ПОТ с целью направленной регенерации тканей в области глоточного шва у пациентов при выполнении операций на гортани и гортаноглотке.

**Материалы и методы.** 109 историй болезни пациентов, пролеченных во втором хирургическом отделении Курского областного онкологического диспансера по поводу рака гортани (89 человек) и рака гортаноглотки (20 человек) в период с марта 2003 г. по июль 2011 г. Среди них было 107 мужчин и 2 женщины. Возраст варьировал от 37 до 78 лет (средний показатель составил  $57,5 \pm 8,3$  лет). В ходе исследования использованы статистические, клинические и общенаучные методы (выкопировка данных, группировка, анализ).

Критерии включения в исследование – наличие у пациента местнораспространенного опухолевого процесса, без отдаленных метастазов, а также выполнение хирургического вмешательства на разных этапах комбинированного или комплексного лечения с ушиванием операционной раны наглухо, без формирования плановой oro- или фарингоэзофагостомы.

Во всех случаях гистологический диагноз был установлен на основе биопсийного материала: у 108 больных – плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, у 1 – первично-злокачественный карциноид гортани с метастазами в лимфоузлы шеи.

Комплекс обследований перед операцией включал: физикальный осмотр, фиброэндоскопическое исследование верхних дыхательных и пищеварительных путей, эхографию щитовидной железы и шейных лимфатических узлов, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, электрокардиографию. При подозрении на метастазирование в регионарные лимфоузлы проводилась пункционная биопсия под пальпаторным или ультразвуковым контролем с направлением материала на цитологическое исследование. Для исключения отдаленных метастазов выполнялась рентгенография органов грудной клетки, томография средостения и ультразвуковое исследование печени. Перед операцией выполнялся бактериологический анализ посевов из полости рта, ротоглотки для определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам; в послеоперационном периоде при необходимости проводилось микробиологическое исследование отделяемого из аспирационных дренажей и раневого экссудата для коррекции антимикробной терапии.



Все больные были оперированы. При наличии метастазов в шейные лимфоузлы или при высоком риске их развития операция на первичном очаге и регионарном лимфатическом аппарате проводилась одномоментно, то есть носила расширенный характер. Таких хирургических вмешательств выполнено 29. Семерым больным проведены комбинированные операции (при необходимости резекции или удаления двух и более смежных органов). Расширенно-комбинированные хирургические вмешательства выполнены 21 пациенту, когда опухоль занимала несколько анатомических областей или представляла собой единый конгломерат с регионарными метастатическими узлами. Всем больным с опухолевым поражением гортаноглотки выполнены расширенно-комбинированные операции. При изолированном поражении гортани 52 больным выполнена ларингэктомия в самостоятельном виде.

В послеоперационном периоде всем пациентам назначалась антибактериальная трехкомпонентная терапия с обязательным включением антианаэробных препаратов (метрогил), нутритивная поддержка в виде смесей для энтерального (зондового) питания и инфузионная терапия.

Формирование глоточно-пищеводного анастомоза после ларингэктомии проводилось 3-рядным швом с укрытием его мышечным трансплантатом из мобилизованных медиальных пучков грудино-ключично-сосцевидных мышц [3]. Первый ряд накладывался непрерывным швом атравматичной иглой с синтетической нитью 4/0. Второй ряд – узловыми кетгутовыми швами на подслизистую оболочку глотки и пищевода. Третий ряд узловых кетгутовых швов накладывался на оставшиеся констрикторы глотки.

Для получения ПОТ проводился забор крови из локтевой вены пациента непосредственно перед хирургическим вмешательством в количестве, адекватном объему, требующемуся для данной операции, как правило, не более 6 пробирок по 5 мл с последующим центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 мин. Применялась средняя фракция из пробирки (белесоватый желеобразный стусток), которая равномерно сдавливалась в стерильной марлевой салфетке до получения мембраны.

**Результаты и обсуждение.** Эффективность предлагаемой методики формирования глоточных швов оценивали клинически по характеру заживления послеоперационной раны. Все больные были разделены на две группы. Контрольную группу составили 52, исследуемую – 57 человек. Пациентам обеих групп послеоперационные дефекты ушивались предложенным нами способом, в опытной - линия глоточного шва дополнительно укрывалась мембранами ПОТ.

Критериями клинической эффективности считали характер и длительность заживления послеоперационной раны.

Пациенты опытной и контрольной групп оказались сопоставимы по возрасту – средний возраст  $58,8 \pm 8,4$  и  $56,0 \pm 7,9$  лет, и полу – доля мужчин составила 98,2 и 98,1% соответственно.

Распределение больных по локализации и стадиям опухолевого процесса представлено в табл. 1.

Таблица 1

**Распределение больных по локализации  
и стадиям опухолевого процесса**

Стадия	Контрольная (n = 52)		Опытная (n = 57)	
	Рак гортани	Рак гортаноглотки	Рак гортани	Рак гортаноглотки
T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> , T <sub>3</sub> N <sub>0-1</sub>	24	6	20	10
T <sub>2-3</sub> N <sub>2</sub> , T <sub>4</sub> N <sub>0-2</sub>	5		13	2
Рецидив	16	1	11	1
Всего	45	7	44	13

Таким образом, в контрольной и опытной группах преобладали пациенты с онкопатологией гортани, составляя 85,5% и 77,2% соответственно.

14 больным исследуемой группы оперативное вмешательство выполнено на первом этапе специального лечения. Показанием для этого были явления компенсированного стеноза гортани и угроза кровотечения из распадающейся опухоли. 43 пациента поступили для хирургического вмешательства после предварительного консер-

вативного лечения: дистанционная гамма–терапия в сочетании или без химиотерапии проведена 30(52,6%) больным, только лекарственная – 13 (23,2%). С ранее наложенной трахеостомой поступили 17 человек, среди них в 10 случаях имел место рецидив заболевания.

Среди пациентов группы сравнения предоперационная лучевая или химиолучевая терапия проведена 39 (75%) больным, только лекарственная терапия – 4 (7,7%), без предварительного лечения оказались 9 (17,3) человек.

В табл. 2 представлены данные по количеству и объему оперативных вмешательств.

Таблица 2

**Распределение больных по количеству и объему оперативных вмешательств**

Объем оперативного вмешательства	Контрольная (n = 52)		Опытная (n = 57)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ларингэктомия	27	51,9	25	43,9
Комбинированная ларингэктомия	1	1,9	6	10,5
Расширенная ларингэктомия	16	30,8	13	22,8
Расширенно – комбинированная ларингэктомия	8	15,4	13	22,8

Основным видом оперативных вмешательств явилась тотальная экстирпация гортани, в контрольной группе она выполнена 27 пациентам, что составило 51,9%, в опытной – 25, или 43,9%. 32 (56,1%) больным исследуемой группы предложены хирургические вмешательства расширенного объема, в контрольной этот показатель составил 48,1%.

В табл. 3 представлены данные о количестве и структуре местных инфекционных послеоперационных осложнений.

Таблица 3

**Местные послеоперационные осложнения**

Характер заживления	Группы больных			
	Контрольная (n = 52)		Опытная (n = 57)	
	Абс.	%	Абс.	%
Нагноение	6	11,5	7	12,3
Кожно-глоточный свищ	12	23,1	8	14,0
Фарингостома	6	11,5	1	1,8
Всего	24	46,1	16	28,1

Таким образом, осложнения развились у 24 из 52 пациентов контрольной группы, что составило 46,1%, причем у 18 человек сформировались сквозные дефекты полости рта или глотки. В исследуемой группе осложненное течение раневого процесса отмечено у 16 больных, или 28,1%, у 9 из них возникли постларингэктомические свищи и фарингостомы.

Следует также отметить, что в сравниваемых группах у некоторых больных с местными послеоперационными осложнениями на фоне проводимых консервативных мероприятий, перевязок отмечалось постепенное заживление ран с полным закрытием свищей. Их количество в контрольной и опытной группах составило 11 и 5 человек соответственно.

В итоге естественный способ приема пищи был восстановлен у 45 из 52 больных контрольной группы, что составило 86,5%. В опытной группе назогастральный зонд удален 53 пациентам, или 93%.

Кроме того, применение мембран ПОТ для направленной регенерации тканей в области глоточного шва позволило сократить период госпитализации с  $30,0 \pm 7,5$  до  $23,7 \pm 6,4$  дней. Послеоперационный койко–день в контрольной и опытной группах составил, соответственно,  $24,8 \pm 6,3$  и  $19,5 \pm 5,6$  дней.

**Выводы.** Таким образом, применение мембран ПОТ в области глоточного шва при выполнении операций на гортани и гортаноглотке позволило достичь:



- уменьшения количества местных осложнений, связанных с несостоятельностью шва глотки, в 1,6 раза (с 46,1% в контрольной группе до 28,1% в опытной);
- улучшения качества жизни пациентов, связанное с восстановлением естественного способа приема пищи (в опытной группе у 93,0% больных, в контрольной – у 86,5%);
- сокращения длительности госпитализации на 6 суток.

**Заключение.** Представленные данные демонстрируют эффективность предлагаемого способа повышения состоятельности глоточно–пищеводного анастомоза, поскольку отмечено улучшение непосредственных результатов хирургического лечения больных с опухолями гортани и гортаноглотки, что, безусловно, отразилось на качестве жизни больных и сроках их пребывания в стационаре. Ее отличают простота выполнения, универсальность, то есть, возможность использования при различных способах наложения швов, а также дешевизна, так как получение мембран ПОТ не требует значительных экономических затрат.

Безусловно, местные послеоперационные осложнения при выполнении хирургических вмешательств на органах головы и шеи продолжают оставаться актуальной проблемой. В задачи оперативного лечения должно входить не только радикальное удаление опухоли, но и обеспечение приемлемого качества жизни больных. Комплексное воздействие на факторы риска развития осложнений, их коррекция, оптимальное планирование противоопухолевого лечения, адекватная периоперационная антибиотикотерапия должны явиться условиями, способствующими уменьшению частоты образования кожно–глоточных фистул и орофарингостом.

#### Список литературы

1. Азизян, Р.И. Современные подходы к лечению рака гортани III стадии / Р.И. Азизян, А.Г. Бадалян // Материалы евразийского конгресса по опухолям головы и шеи. – Минск. – 2009. – С.69.
2. Казаков, В.С. Использование факторов роста в восстановлении костной ткани / В.С. Казакова, В.П.Чувев, О.О.Новиков, Е.Т.Жилиякова, Д.А.Фадеева // Научные ведомости БелГУ. – 2011. – 4(99). – с.5 – 12.
3. Патент №2331375 Российская Федерация. МПК 7. Способ формирования глоточно – пищеводного анастомоза после расширенной ларингэктомии/ Романищев В. Е. и др.; заявитель и патентообладатель Романищев Владимир Егорович - №2007101757: заявл. 17.01.2007; опубл. 20.08.08, Бюл. № (7). - с.3.
4. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи/ А.И.Пачес// Москва: «Медицина». – 2000. – С. 353.
5. Письменный, В.И. Зависимость осложнений, результатов реабилитации и качества жизни больных от объема и формы неоглотки после ларингэктомии / В.И.Письменный // Вестник СамГУ. – 2006. - №4(44). – с.227 – 237.
6. Подвизников, С.О. Технологии оптимизации лечебно-диагностической помощи при раке гортани. Практическое руководство / С.О. Подвизников, Б.Б. Кравец, С.А. Шинкарев.– Липецк: Пресс, 2009. – с.139.
7. Решетов, И.В. Рак гортаноглотки / И.В. Решетов, В.И. Чиссов, Е.И. Трофимов. – Москва: Гэотар-Медиа, 2006. – 243 с.
8. Романищев, В.Е. Способ формирования глоточно-пищеводного анастомоза после ларингэктомии / В.Е. Романищев, В.В. Хвостовой, Ю.С. Ворона, И.С. Ворона // Оригинальные исследования. – 2011. - №3(3). – с.13 – 17.
9. Чойнзонов, Е.Л. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации / Е.Л. Чойнзонов, М.Р. Мухаммедов, Л.Н. Балацкая. – Томск: Изд-во научно-технической литературы. - 2006. – 110 с.
10. Murphy, B. Lack of efficacy of topotecan in the treatment of metastatic or recurrent squamous carcinoma of the head and neck / B.Murphy, T.Leong, A.Forastiere // Amer. Journ. of Clin. Oncology. – 2001. - №24(1). – С.64 – 66.
11. Paydarfar, J., Birckmeyer N. Complications in head and neck surgery /Archive of otolaryngology and head neck surgery. – 2006:132: 67 – 72.

12. Saki, N. Pharyngocutaneous fistula after laryngectomy: incidence, predisposing factors and outcome/ N.Saki, S.Nikakhlagh, M.Kazemi / Archives of Iranian medicine, 2008, vol.11, №3, p.314 – 317.

## METHOD OF INCREASING THE EFFICIENCY OF PHARYNGEAL SEAM

V.D. LUTSENKO<sup>1</sup>

V.V. CHVOSTOVOY<sup>2,3</sup>

Y.S. VORONA<sup>3</sup>

V.E. ROMANISCHEV<sup>3</sup>

I.S. VORONA<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> **Belgorod National  
Research University**

<sup>2)</sup> **Kursk State Medical University**

<sup>3)</sup> **Kursk region oncology dispancer**

**e-mail:yurivorona@yandex.ru**

The article presents the results of surgical treatment of patients with tumors of the larynx and hypopharynx. It is given clinical evaluation method for increasing the stability of the pharyngeal seam through the use of membranes of platelet rich plasma, with the laying of the line of anastomosis.

As known, platelets are the most suitable and cheap source of protein - growth factors involved in the regeneration of damaged tissues. The most extensive experience of their use in dentistry, cardio - vascular surgery and traumatology. These properties of platelets were theoretical prerequisite for their use in the formation of full-time swallowing the seam to enhance its stability.

Key words: pharyngeal seam, a membrane of platelet-rich plasma, skin - pharyngeal fistula.



## АСТЕНО-ВЕГЕТАТИВНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

**М.С. МИТИН<sup>1</sup>**

**О.А. ЕФРЕМОВА<sup>1</sup>**

**В.А. РУЖЕНКОВ<sup>1</sup>**

**Е.Е. ЯРОШЕНКО<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

<sup>2)</sup> *Городская больница №2, г. Белгород*

*e-mail: m.s.mitin@yandex.ru*

В статье изложены данные о распространенности астении и вегетативных нарушений у больных хроническим вирусным гепатитом С. Показана необходимость коррекции астено-вегетативного синдрома наряду со стандартной терапией этого заболевания.

Ключевые слова: астено-вегетативный синдром, астения, вегетативные расстройства, хронический вирусный гепатит С, качество жизни.

**Введение.** Наряду с определёнными успехами в исследованиях по вопросам диагностики и лечения непосредственно различных форм вирусных гепатитов есть и достаточно проблемные вопросы, в частности в отношении влияния последствий болезни на дальнейшее социальное функционирование человека и качество его жизни [1, 2]. Исходя из этого, особое значение приобретает изучение расстройств регуляции вегетативного обеспечения физической и психической деятельности, развития астенических состояний у данного контингента больных.

В настоящее время проблемы диагностики и коррекции вегетативных нарушений, сопутствующих соматическим заболеваниям приобретают всё большую актуальность, и привлекают внимание исследователей [2].

Астено-вегетативный синдром является одним из наиболее частых проявлений хронических вирусных гепатитов [3, 4]. Вирусные гепатиты определяют высокий риск возникновения постинфекционного астенического синдрома [5]. Тем не менее, в практической работе врача, при лечении больных хроническими вирусными гепатитами вегетативные факторы до сих пор считаются малозначительными и вопрос влияния нарушений вегетативной регуляции и астении на течение хронических вирусных гепатитов исследован недостаточно [2].

На данный момент времени показано, что лечебные воздействия, направленные на активацию деятельности и мобилизацию резервов центральных вегетативных структур, сравнительно быстро и существенно облегчают течение вирусных гепатитов и цирроза печени, о чем свидетельствует клинический опыт [6, 7]. Однако, в клинической практике уделяется мало внимания коррекции астено-вегетативного синдрома у больных хроническими вирусными гепатитами.

**Целью настоящего исследования** являлось выявление распространенности астено-вегетативного синдрома у больных хроническим вирусным гепатитом С и определение уровня их нервно-психической адаптации в социуме.

**Материалы и методы.** Обследовано 28 больных (16 мужского пола и 12 женского пола) вирусным гепатитом С от 23 до 80 лет (средний возраст составил  $54,6 \pm 2,6$  года) с лёгким и среднетяжёлым течением. Обследование проводилось на базе МУЗ «Городской больницы №2 г. Белгорода» и клинической базе Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И. И. Мечникова - больница Петра Великого. В качестве группы сравнения были обследованы 53 студента (25 мужского пола и 27 женского пола) 3-6 курсов Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И. И. Мечникова практически здоровых (по данным ежегодных профилактических осмотров медико-санитарной части) среднего возраста  $21,8 \pm 0,3$  лет.

Для оценки состояния больных были использованы данные клинического обследования. Для выявления симптомов астении применялась субъективная шкала оценки астении MFI-20. Для диагностики вегетативной дисфункции была применена «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений» [8], а также



метод кардиоинтервалографии (приборно-аппаратный комплекс (ПАК) «Омега») с определением следующих вегетативных показателей: индекс вегетативного равновесия, вегетативный показатель ритма, показатель адекватности процессов регуляции и индекс напряжения. Для проведения уровневой оценки психического состояния пациентов использовался разработанный в Психоневрологическом научно-исследовательском институте имени В.М. Бехтерева «Тест нервно-психической адаптации» [9]. Этот тест определяет место индивида на континууме нервно-психической адаптации. Полюсами континуума являются практическое психическое здоровье, с одной стороны, и нозологически оформившаяся нервно-психическая патология или состояние предболезни с другой.

**Результаты и обсуждение.** Частота выявления симптомов астении и вегетативной дисфункции среди больных ХВГ С и практически здоровых лиц представлена в табл. 1. Наиболее часто среди больных ХВГ С выявлялись следующие симптомы астено-вегетативного синдрома: повышенное чувство усталости (78%), снижение трудовой активности (60%), ухудшение самочувствия при смене погоды (88%), повышенная тревожность, раздражительность, гневливость, чувство беспокойства и страха (87%), гипергидроз ладоней и стоп (63%), плохая переносимость жары и духоты (62%).

Таблица 1

**Частота выявления симптомов астении и вегетативной дисфункции в группах больных ХВГ С и здоровых лиц**

Симптомы	Группы	
	Больные ХВГ С, %	Здоровые, %
Повышенное чувство усталости	78	8 ***
Снижение трудовой активности	60	12 **
Снижение концентрации внимания	36	6 **
Повышение потливости	63	46 *
Ухудшение самочувствия при смене погоды	88	17 ***
Плохая переносимость жары, духоты	62	25 **
Вегетососудистые кризы, мигрени, склонность к обмороку	24	8
Повышенная тревожность, раздражительность, гневливость, несдержанность; чувство беспокойства, страха, резкие смены настроения	87	25 ***
Повышенная нервно-мышечная возбудимость (склонность к мышечным спазмам - судороги)	37	4 **

*Примечание:* достоверность различия между группами: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Среди больных ХВГ С проявления астении считались значимыми в 63% случаев. В группе здоровых лиц отдельные симптомы астении выявлялись не чаще чем в 12% случаев. Субъективная шкала оценки астении MFI-20 позволяет определить уровень физической, психической и общей астении, снижение активности и мотивации. Сумма по каждому показателю в норме не должна превышать 12 баллов, а общий балл – не более 60, в противном случае астения считается значительной. Полученные данные среди больных ХВГ С представлены в табл. 2.

Таким образом, физический компонент астении ( $16,0 \pm 1,3$ ), снижение активности ( $15,4 \pm 0,9$ ) и показатель общей астении ( $12,4 \pm 0,7$ ) в среднем среди больных ХВГ С оказались существенными.

С помощью схемы исследования признаков вегетативных нарушений синдром вегетативной дисфункции был диагностирован у 76% больных ХВГ С и у 8% практически здоровых лиц. Наличие синдрома вегетативной дисфункции считается при общей сумме баллов превышающей 25. Среди больных ХВГ С средний балл составил  $36,9 \pm 2,5$ , а среди здоровых –  $10,1 \pm 1,5$ .

Таблица 2

**Средний балл симптомов астении, определяемых  
с помощью субъективной шкалы оценки астении MFI-20**

Показатель	M±m
Пониженная активность	15,4±0,9
Снижение мотивации	10,0±1,0
Физическая астения	16,0±1,3
Психическая астения	11,6±2,0
Общая астения	12,4±0,7
Общая сумма баллов	65,4±3,9

Сочетание астении и синдрома вегетативной дисфункции (наличие астено-вегетативного синдрома), диагностируемые с помощью вопросных методик, у больных ХВГ С составило 54%.

С помощью метода кардиоинтервалографии (ПАК «Омега») были получены следующие данные состояния вегетативного гомеостаза (табл. 3).

Таблица 3

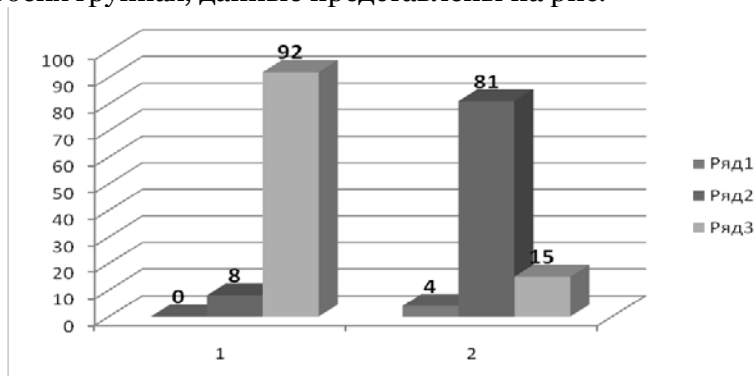
**Показатели вегетативного гомеостаза  
в группах больных ХВГ С и здоровых лиц**

Показатель	Норма	Группы	
		Больные ХВГ С, M±m	Здоровые, M±m
Мода (Мо), с	0,7-0,9	0,740±0,013	0,723±0,013
Амплитуда моды (АМо), %	30-50	58,7±3,1	25,4±1,1 ***
Вариационный размах (ВР), с	0,15-0,45	0,133±0,009	0,307±0,01 ***
Индекс вегетативного равновесия (ИВР)	35-145	707,7±102,1	94,1±7,7 ***
Вегетативный показатель ритма (ВПР)	0,25-0,6	0,179±0,012	0,427±0,013 ***
Показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР)	15-50	81,8±5,1	36,5±2,1 ***
Индекс напряжения, усл. ед. (ИН)	10-100	511,9±80,7	68,4±6,7 ***

*Примечание:* достоверность различия между группами: \*\*\*  $p < 0,001$ .

В группе больных ХВГ С отмечается ригидность ритма ( $АМо=58,7±3,1$ ), значительное нарушение соотношения симпатического и парасимпатического отделов ( $ИВР=707,7±102,1$ ) со снижением влияния вагуса на ритм сердца ( $ВР=0,133±0,009$ ) и повышением симпатических влияний. На смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы также указывает вегетативный показатель ритма ( $0,179±0,012$ ). Индекс напряжения регуляторных систем, который отражает степень централизации управления сердечным ритмом, достаточно высокий ( $511,9±80,7$ ).

С помощью вариационных пульсограмм было оценено состояние вегетативного гомеостаза в обеих группах, данные представлены на рис.



*Рис.* Распределение вариантов вегетативного тонуса в покое в обследуемых группах в процентах.

*Примечание:* 1 – группа больных ХВГ С; 2 – группа здоровых; ряд 1 – преобладание парасимпатических влияний; ряд 2 – нормотония; ряд 3 – преобладание симпатических влияний

Таким образом, с помощью метода анализа сердечного ритма среди больных ХВГ С нарушение вегетативного гомеостаза выявлялось в 92% случаев, лишь только у 8% больных отмечалась нормальная вегетативная регуляция (в состоянии покоя).

Больные ХВГ С по уровню нервно-психической адаптации распределились следующим образом: 17% - практически здоровые (имеется ввиду психическое здоровье) с благоприятными прогностическими признаками (11-20 баллов); 30% - практически здоровые с неблагоприятными прогностическими признаками (21-30 баллов); 39% - состояние предпатологии (31-40 баллов); 14% - признаки нервно-психической патологии (более 40 баллов). Средний уровень нервно-психической адаптации среди больных ХВГ С оказался равным  $30,3 \pm 3,1$ .

Между показателем уровня нервно-психической адаптации и вегетативными показателями: индексом напряжения регуляторных систем ( $r=0,3$ ;  $P<0,05$ ), средним баллом схемы выявления вегетативных нарушений ( $r=0,6$ ;  $P<0,05$ ) отмечалась средняя положительная корреляционная связь.

**Выводы.** Астено-вегетативный синдром среди лиц больных ХВГ С встречался в 54% случаев.

У 14% больных ХВГ С выявляются признаки нервно-психической патологии, а у 39% пациентов состояние расценивается как предпатология.

Для выявления расстройств вегетативной регуляции у ХВГ С можно применять современный метод диагностики, основанный на анализе вариабельности ритма сердца (ПАК «Омега»), который позволил выявить нарушение вегетативного гомеостаза у 92% пациентов, наблюдавшихся по поводу ХВГ С.

Диагностика вегетативной дисфункции с помощью метода кардиоинтервалографии (ПАК «Омега») (92%) выше, чем с помощью схемы выявления вегетативных нарушений (76%).

Учитывая, что у больных ХВГ С заболевание часто сопровождается астенией и вегетативными нарушениями, наряду с противовирусной терапией им необходимо проводить коррекцию этих состояний с целью улучшения качества их жизни.

### Список литературы

1. Канищев, А. В. Непсихотические нарушения психической сферы у больных вирусными гепатитами (клиника, диагностика, принципы психотерапии) [Текст] : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Канищев. – Харьков, 2004. – 22 с.
2. Ламброва, Е. Г. Соматопсихические проявления и качество жизни пациентов с хроническими вирусными гепатитами [Текст] : диссертация ... канд. мед. наук / Е. Г. Ламброва. – Томск, 2009. – 178 с.
3. Канищев, А. В. Астенические нарушения у больных вирусными гепатитами в периоде поздней реконвалесценции [Текст] / А. В. Канищев, Н. О. Никитина // Врачебная практика. – 2003. – № 5. – С. 43–45.
4. Complementary and alternative medicine use by patients chronically infected with hepatitis C virus [text] / С. Р. White [et al.] // Can J Gastroenterol. – 2007. – 21(9). P. 589–595.
5. Post-hepatitis syndrome revisited [Text] / G. J. Berelowitz [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 1995. – Vol. 2, № 3. – P. 133–138.
6. Ариэль, Б. М. Коррекция вегетативного контроля печени при хроническом гепатите В в стадии цирроза [Текст] / Б. М. Ариэль // Материалы VII Всеросс. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении» 20-21 апреля 2005 года. – СПб, ВМА, 2005. – С. 218.
7. Шацлло, О.И. Вегетативная нервная система и хронический гепатит в стадии цирроза [Текст] / О. И. Шацлло, И. О. Шацлло // Материалы XIV Всероссийск. конф. «Нейроиммунология» и научн-практ. конф. неврологов. – СПб, 19-22 мая 2005. – Нейроиммунология. – т. III. – №2. – 2005. – С. 240.
8. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение [Текст] / под ред. А. М. Вейна. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
9. Основы клинической психологии и медицинской психодиагностики / Б. В. Овчинников [и др.]. – СПб. : «ЭЛБИ-СПб», 2005. – 320 с.



## ASTHENO-VEGETATIVE SYNDROME AT PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

M.S. MITIN<sup>1</sup>

O.A. EFREMOVA<sup>1</sup>

V.A. RUZHENKOV<sup>1</sup>

E.E. YAROSHENKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Belgorod State National  
Research University*

<sup>2</sup>*Municipal hospital №2,  
Belgorod*

**e-mail: m.s.mitin@yandex.ru**

In this article data about prevalence of an asthenia and vegetative disturbances at sick of a chronic viral hepatitis C are presented. Correction of an astheno-vegetative syndrome, along with the standard treatment of this disease is necessary.

Key words: astheno-vegetative syndrome, an asthenia, vegetative disorders, chronic viral hepatitis C, quality of a life.

## **ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНЫЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ САРТАНОВ ПРИ СОЧЕТАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

**С.А. ПРИБЫЛОВ**  
**Е.А. ШАБАНОВ**  
**Р.В. АЛИУЛЛИН**  
**Л.В. САМОСУДОВА**  
**Н.В. ЮДИНА**

*Курский государственный  
 медицинский университет*

*e-mail: doctor\_ol@bk.ru*

На кафедре внутренних болезней факультета повышения образования (ФОП) произведено изучение гипотензивной и гемодинамической активности антагонистов рецепторов ангиотензина (сартанов) у больных с коморбидной патологией при сочетании артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Полученные результаты позволили впервые установить коррекцию эндотелиальной дисфункции при применении апровеля, блоктрана (сартаны), у АРА констатирован также четкий гипотензивный эффект. Сартаны устраняли диастолическую дисфункцию сердца, эндотелиальную дисфункцию и снижали давление в лёгочной артерии, не оказывая влияния на показатели функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: эндотелий, лёгочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, апровель, блоктран.

Согласно данным популяционных исследований, у больных хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2-3 раза и составляет примерно 50% от общего количества смертельных случаев у данной категории больных. Распространенность сердечной недостаточности при стабильном течении ХОБЛ в 4 раза выше, чем в целом в популяции. В последние годы дисфункция эндотелия и диастолическая дисфункция сердца рассматривается как ведущие факторы патогенеза болезней сердца и сосудов, особенно при артериальной гипертензии [1-14]. При экспериментальном моделировании артериальной гипертензии (АГ) у животных увеличение реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая устраняется применением антиоксидантов [7]. Нарушение физиологического равновесия между NO и кислородом в сторону увеличения оксидантов ведет к инактивации NO, уменьшает его содержание в клетке, вызывает повреждение мембран и ДНК клеток, мутацию, апоптоз, способствует прогрессированию воспалительных процессов [8].

Таким образом, изменение функции эндотелия сосудов, торможение эндотелийзависимой вазодилатации способствует прогрессированию не только АГ, но и ХОБЛ. В этой связи, целью настоящего исследования явилось изучение эндотелийпротекторной активности сартанов (апровель и блоктран) у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с ХОБЛ.

**Материалы и методы исследования.** Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование с расчётом СДЛА и СрДЛА. Вазодилатацию плечевой артерии определяли датчиком 10 МГц при манжеточной пробе с реактивной гиперемией (Celermager D.S. et al., 1992), уровень эндотелина-1 (ЭД-1) в плазме крови с ЭДТА с помощью ИФА (набор Biomedica).

**Целью исследования** явилось определение эндотелиальной дисфункции, гемодинамических нарушений и анализ влияния на эти показатели сартанов (апровель и блоктран) у 130 больных ХОБЛ в сочетании с АГ. Риск развития ИБС у больных ХОБЛ рассчитывался по индексу SCORE (2008).

Доплерэхокардиографическое исследование выполнено на аппарате "Sonos-1000" (Италия) по методике, описанной Н.М. Мухарлямовым и Ю.Н. Беленковым. Рассчитывали показатели центральной гемодинамики по общеизвестным формулам [6, 11].

Контроль качества проводимой терапии осуществляли на основании анализа клинической симптоматики: достижение цифр целевого АД (130/80 мм рт.ст.), регресс болевого синдрома при стенокардии в 3 группе больных, уменьшение одышки, кашля, сухих хрипов в лёгких, снижение СДЛА, повышение толерантности к физической на-



грузке (тест 6 минутной ходьбы). Исследование проводили при поступлении больных в стационар, после 2 недель и 2 месяцев лечения.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием парных и непарных критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Обследовано 130 больных ХОБЛ II-IV ст. от 35 до 70 лет (средний возраст  $49,5 \pm 6,9$  лет), давности заболевания более 3 лет. Контрольная группа состояла из 25 относительно здоровых людей аналогичного возраста, которые не имели болезней лёгких и сердца.

Критериями включения в исследование явились: среднетяжёлая и тяжёлая форма ХОБЛ, ДН II-III ст., ИБС II-III ФК. Критерии исключения: патология гепатобиллиарной системы, нефрогенные гипертензии. Диагноз ХОБЛ был выставлен в соответствии с рекомендациями GOLD (2008). Пациенты были разделены на 3 рандомизированные группы. 1 группа больных ХОБЛ II-IV ст. без АГ (29 пациентов), 2 группа больные ХОБЛ II-IV ст., АГ II-III ст. (79 пациентов), 3 группа больных – больные (22 пациента) ХОБЛ II-III ст. с АГ II-III ст. и ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III ст., постинфарктным кардиосклерозом.

Пациенты 1 группы получали базисную терапию спироной, сальметеролом или беродуалом. Больные 2 группы ХОБЛ с АГ были разделены на 2 подгруппы: во 2а подгруппу (52 больных) вошли пациенты наряду с базисной терапией, получавшие апровель (10 мг/сутки) (SanofiAventis), во 2б подгруппе у 27 больных использовался отечественный сартан - лозартан в дозе 50 мг/сутки (Блоктран, «Фармстандарт»). В 3 группе проводилась базисная терапия ИБС и дополнительно применялся блоктран.

У всех обследованных больных на фоне приёма сартанов (апровеля во 2а группе и блоктрана во 2б группе) была достигнута положительная клиническая динамика, что проявлялось нормализацией САД и ДАД, увеличением толерантности к физической нагрузке через 2 недели лечения (на 28,5%). Мы проанализировали корреляционную связь между ИМТ, ГЛЖ, СДЛА, ЭД и установили тесную корреляцию между ИМТ и ГЛЖ ( $r=+0,8$ ,  $p<0,01$ ), ИМТ и СДЛА ( $r=+0,7$ ,  $p<0,01$ ), СДЛА и ЭД ( $r=+0,8$ ,  $p<0,01$ ), а также СДЛА и концентрацией ЭД-1 в плазме ( $r=+0,73$ ,  $p<0,01$ )

Как правило, с ростом эндотелиальной дисфункции значительно увеличивается легочная гипертензия и диастолическая дисфункция миокарда. На фоне лечения уровень переносимой физической нагрузки увеличился с 304,6 до 343,5 м за 6 минут ходьбы, особенно при лечении блоктраном, который позволял также уже к концу первой недели лечения достигнуть целевых цифр артериального давления. При этом используемые сартаны не оказывали негативного влияния на функцию внешнего дыхания.

При анализе гемодинамических эффектов отмечено достоверное увеличение соотношения Е/А за счёт повышения скорости  $vE$  (м/с), что свидетельствовало о нормализации диастолической дисфункции сердца наряду с положительным хронотропным действием с увеличением ФВ ЛЖ. Повышение давления в лёгочной артерии у больных с коморбидной патологией является одним из важных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в виде развития и прогрессирования хронического декомпенсированного лёгочного сердца.

Таблица 1

**Влияние апровеля и блоктрана на диастолическую дисфункцию, легочную гипертензию у больных АГ в сочетании с ХОБЛ**

Показатель	Апровель (n=52)		Блоктран (n=27)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
$vE$ , м/с	$0,80 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,01^*$	$0,84 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,01^*$
$vA$ , м/с	$0,96 \pm 0,06$	$0,80 \pm 0,06^*$	$0,92 \pm 0,07$	$0,82 \pm 0,07^*$
Е/А	$0,67 \pm 0,14$	$1,14 \pm 0,16^*$	$0,71 \pm 0,15$	$0,96 \pm 0,17^*$
СДЛА	$32,1 \pm 5,3$	$22,3 \pm 4,2^*$	$31,1 \pm 4,2$	$21,2 \pm 3,9^*$
Тест 6МХ, м	$304,6 \pm 12,7$	$343,5 \pm 14,2$	$306,9 \pm 15,1$	$329,5 \pm 14,8$

Примечание: \* $p<0,01$ - в сравнении с показателями до лечения

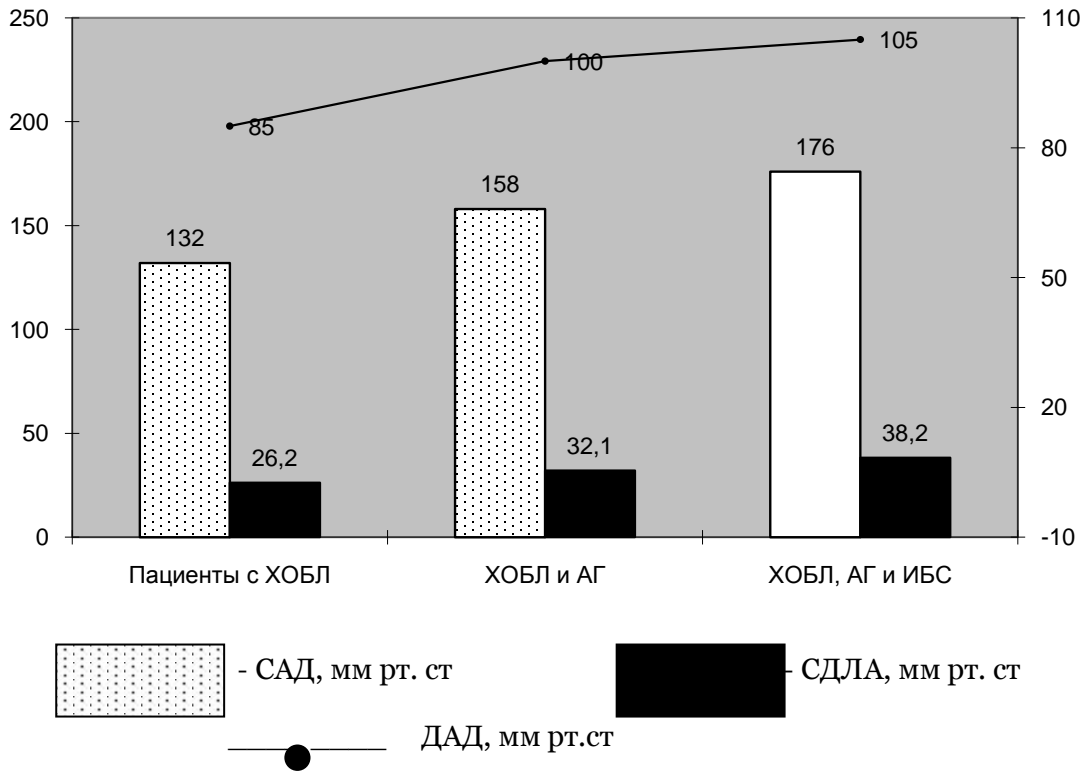


Рис. 1. СДЛА, САД и ДАД у больных ХОБЛ зависимости от наличия АГ и ИБС

Как видно из рис.1 СДЛА была на 25% выше у больных при сочетании ХОБЛ с АГ и на 28,4% выше при коморбидности с ИБС по сравнению с группой больных ХОБЛ без ИБС и без АГ.

Проведенные исследования показали, что терапия сартанами, блокстраном и апровелем приводит уже через 2 недели к достоверному снижению СДЛА по сравнению с группой больных не получающих сартанов (АРА). На фоне лечения сартанами через 2 месяца выявлено достоверное увеличение скорости 1 фазы диастолического наполнения, на 15% увеличение ФВ ЛЖ и на 25,4% снижение СДЛА при лечении блокстраном и на 18,5% при терапии апровелем (табл.2)

В группе больных с АГ, ИБС и ХОБЛ обнаружена диастолическая дисфункция ЛЖ с нарушением скорости диастолического трансмитрального потока наполнения ЛЖ. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что показатели диастолической дисфункции сердца могут расцениваться как информационные предикторы легочной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и эндотелиальной дисфункции у больных при коморбидных состояниях. В группе больных с АГ, ХОБЛ и ИБС при лечении блокстраном, нами было констатировано достижение целевого уровня давления на 5 день лечения, а через 14 дней уменьшилось число приступов стенокардии до  $2,3 \pm 0,1$  в неделю ( $p < 0,01$ ).

Лечение блокстраном вызывало тенденцию к уменьшению ТИМ на 14 день (от  $1,03 \pm 0,05$  мм до  $1,02 \pm 0,03$  мм). Аналогичная тенденция прослеживалась и при использовании апровеля. Кроме того, лечение апровелем и блокстраном приводило к достоверному снижению концентрации ЭТ-1 с  $1,35 \pm 0,02$  фмоль/мл до  $0,45 \pm 0,04$  фмоль/мл,  $p < 0,01$ , при длительной 2 месячной терапии с использованием апровеля и снижение с  $1,40 \pm 0,0$  до  $0,33 \pm 0,02$  фмоль/мл при добавлении к лечению блокстрана. Сартаны (как апровель, так и и блоктран) вызывали стойкий вазодилатирующий эффект при проведении манжеточной пробы с исчезновением вазоконстрикции плечевой артерии, уменьшением недостаточной вазодилатации, а через 2 месяца при использовании апровеля у 22,5%, а при терапии блокстраном у 25,4% больных отмечалась нормализация вазодилатирующей функции эндотелия.

Таблица 2

**Сравнительная оценка влияния апровеля и блоктрана на эндотелиальную дисфункцию, уровни эндотелина-1 у больных АГ в сочетании с ХОБЛ**

Показатель	Апровель (n=52)		Блоктран (n=27)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,35±0,06	0,45±0,04	1,24±0,04	0,57±0,03
Плечевая артерия (исходные данные)				
ДПА, мм	4,76±0,01	4,96±0,01*	4,73±0,01	4,92±0,01*
v сист., см/с	81,3±0,26	93,3±0,42*	79,2±0,27	89,4±0,46*
v диаст., см/с	12,9±0,08	13,5±0,08*	11,7±0,09	12,4±0,09*
Через 30 с после снятия манжеты				
ДПА, мм	4,97±0,01	5,46±0,02*	4,91±0,02	5,34±0,03*
v сист., см/с	90,3±1,34	110,6±1,2*	88,3±1,26	107,2±1,15*
v диаст., см/с	20,1±0,05	18,2±0,06*	18,4±0,05	17,2±0,06*
Через 60 с после снятия манжеты				
ДПА, мм	5,0±0,12	4,7±0,2	5,1±0,11	4,8±0,2
v сист., см/с	96,1±0,81	108,0±0,7*	94,1±0,76	106,1±0,65*
v диаст., см/с	12,9±0,13	13,9±0,24*	11,7±0,11	12,8±0,23*
Через 90 с после снятия манжеты				
ДПА, мм	5,0±0,15	4,87±0,16	5,2±0,17	4,9±0,15*
v сист., см/с	90,5±0,69	109,5±0,58*	87,9±0,71	105,4±0,54*
v диаст., см/с	12,7±0,12	13,8±0,23*	11,4±0,11	12,6±0,22*
ЭЗВД, %	4,16±1,4	8,8±1,8*	4,23±1,1	8,67±1,5*

Примечание: \*p<0,01- в сравнении с показателями до лечения

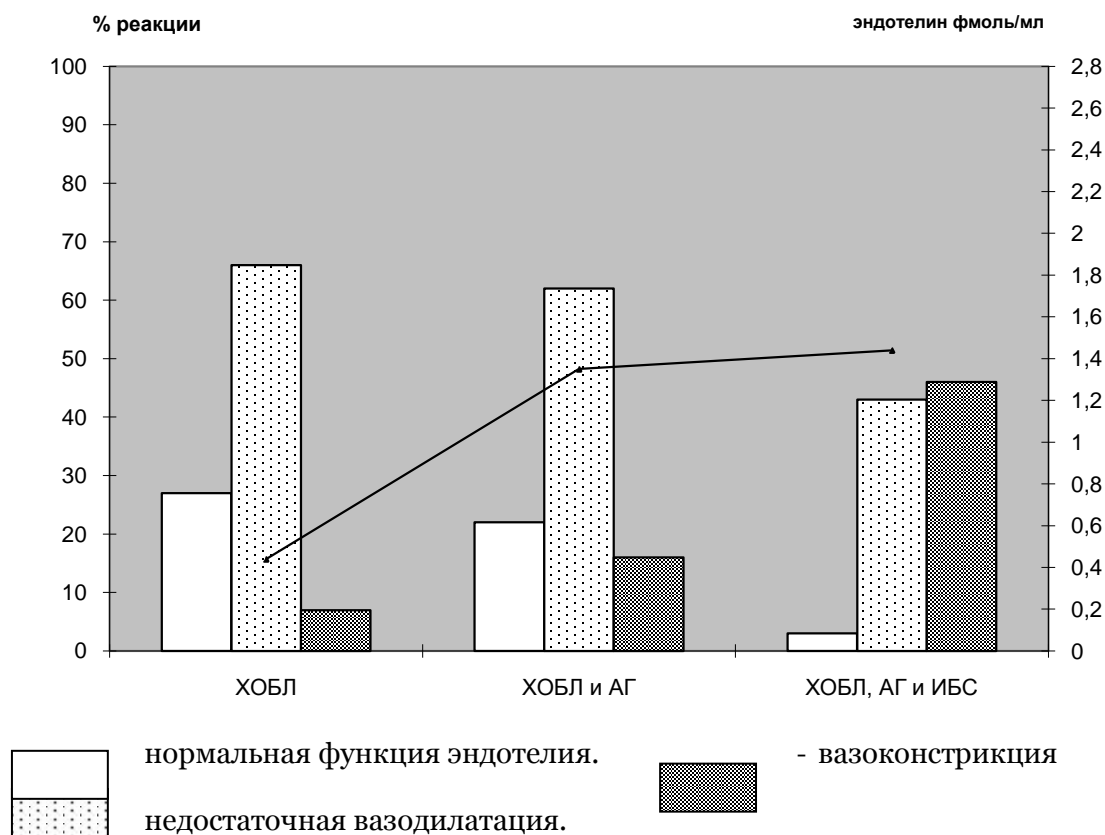


Рис. 2. Корреляция между уровнем эндотелина-1 и функцией эндотелия у лиц с коморбидной патологией

Таким образом, при микст патологии ХОБЛ, АГ и ИБС лучшим выбором является приём сартанов (апровеля или блоктрана, особенно когда противопоказаны иАПФ, т.е. имеются побочные эффекты, проявляющиеся в виде усиления кашля и по-



явление феномена «ускользания», особенно при длительном использовании иАПФ в качестве гипотензивных средств. В рекомендациях экспертов ВНОК по диагностике и лечению АГ (2009 г.) констатировано, что «при выборе гипотензивного препарата, необходимо учитывать его влияние на углеводный и липидный обмен». В нашей работе было доказано, что апровель и блоктран метаболически нейтральные лекарственные средства с органопротективным действием, установлено, что используемые сартаны не оказывают негативного влияния на функцию внешнего дыхания у больных при сочетании АГ, ИБС и ХОБЛ. У больных с микст-патологией при использовании апровеля и блоктрана через 2 недели и 2 месяца улучшились показатели функции эндотелия, СДЛА, уменьшились проявления хронической коронарной недостаточности при снижении приступов стенокардии на 81% и 76% (при использовании блоктрана и апровеля соответственно). В Европейских рекомендациях по лечению АГ (2007 г.) обобщены ситуации, обосновывающие выбор в пользу сартанов (АРА II), среди которых сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, гипертрофия ЛЖ, метаболический синдром, сахарный диабет. Нами было впервые показано, что ирбесартан (апровель, **SanofiAventis**) и лозартан (блоктран, Фармстандарт) в составе комплексной терапии способствуют более эффективной коррекции АД, СДЛА, улучшают функцию эндотелия с уменьшением концентрации ЭД-1 в плазме и нормализации вазодилатирующей функции эндотелия у пациентов с АГ, ИБС и ХОБЛ. Резюмируя результаты наших клинических исследований на 130 больных с коморбидной патологией, мы можем рекомендовать сартаны (апровель и блоктран) при лечении АГ для достижения целевых цифр АД, снижения систолического давления в легочной артерии, уменьшения частоты приступов стенокардии, профилактики и лечения прогрессирования эндотелиальной дисфункции и диастолической дисфункции миокарда, что значительно улучшает качество жизни у лиц с коморбидной патологией АГ, ИБС и ХОБЛ. Наши исследования расширили представление о сартанах (АРА II), как о препаратах, которые не только обладают гипотензивным действием, но и снижают уровень легочной гипертензии, нормализуют функцию эндотелия, что особенно важно при назначении этих средств у больных при сочетании АГ, ИБС и ХОБЛ. Компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в процессах ремоделирования сосудистой стенки, миокарда и вовлечения во все этапы прогрессирования различных звеньев кардио-сосудистого континуума, в патогенезе которого ведущую роль отводят формированию ЭД. В отличие от иАПФ, АРА II являются высокоселективными блокаторами рецепторов ангиотензина I типа. Именно с воздействием на эти рецепторы связывают негативные эффекты ангиотензина II. Дополнительно при использовании сартанов происходит стимуляция АТ-рецепторов II типа, что приводит к благоприятным ангиопротективным эффектам и вазодилатации, не повышается уровень брадикинина, нет феномена «ускользания».

#### **Выводы:**

1. Лечение саратанами позволяет быстро достичь целевого уровня АД и улучшить контроль над течением АГ, ИБС, не влияя на показатели ФВД у больных АГ, ИБС в сочетании с ХОБЛ.
2. Использование сартанов у больных АГ, ИБС в сочетании с ХОБЛ корригирует диастолическую дисфункцию сердца и уменьшает проявления сердечно-легочной недостаточности.
3. Терапия сартанами у больных с микст-патологией приводит к значительному улучшению или нормализации показателей эндотелиальной дисфункции и способствует профилактике прогрессирования сердечно-сосудистого континуума при сочетании АГ, ИБС и ХОБЛ.

#### **Список литературы**

1. Bonetti, P.O. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A. Lenman // – 2003. – Vol 23, N2 – p. 168-175.
2. . *Antioxidant vitamic C improves endothelial dysfunction in chronic smokers* / T. Heizer [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, N 22. – p. 2638-2646.
3. *Landmesser, U. Pharmacological approached to improve endothelial repair mechanisms* / U. Landmesser, B. Hornig, H. Drexler // *Circulation.* – 2001 – Vol 109, N 21, supp.1 – p.1129-1133.



4. Маколкин, В.И. Артериальная гипертензия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Маколкин // Рус. Мед. журнал – 2002. Т.10 N19. – с. 862-864.
5. Марков, Х.М. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксида азота: клеточные и молекулярные механизмы / Х.М. Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2006.- N3. – с. 2-7.
6. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular effects in patients with coronary artery disease / T. Heitzer [et al.] // Circulation. – 2001.- Vol. 104. – p. 2673-2678.
7. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции / М.В. Покровский [и др.]// Российский журнал иммунологии. – 2006. –Т.9. – с. 60-61.
8. Touys, R.M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension / R.M. Touys // Curr. Hypertens. Rep. – 200. – Vol. 2 – p.98-105.
9. Авдеев, Н.А Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких / Н.А. Авдеев // Системные гипертензии - 2006; 6(1). - с. 23-25.
10. Палеев, Н.Р. Легочные гипертензии при заболеваниях легких. Болезни органов дыхания. (Руководство для врачей) / Н.Р. Палеев, Л.Н. Царькова, Н.К. Черейская // Частная пульмонология. Т.3. - М.: Медицина, 1990. – с. 245-287.
11. Задионченко, В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и соавт.// РМЖ, 2003; 9.- с. 535-538 .
12. Волкова, Л.И. Легочная гипертензия при хроническом бронхите / Л.И. Волкова, Ю.Н. Штейнгардт - Томск; 1992: с. -24.
13. Дворецкий, Л.И. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ / Л.И. Дворецкий // РМЖ, 2003; 11(28): - с. 21-28.
14. Авдеев, Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / Н. Авдеев // Пульмонология. 2007; 2: с.-104-116.

## ENDOTHELIOPROTECTIVE AND HEMODYNAMIC EFFECTS OF SARTANS IN CONJUNCTION WITH ARTERIAL HYPERTENSION, CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

S.A. PRIBYLOV  
E.A. SHABANOV  
R.V. ALIULLIN  
L.V. SAMOSUDOVA  
N.V. YUDINA

**Kursk State Medical University**

**e-mail: doctor\_ol@bk.ru**

The study of hypotensive and hemodynamic activity of the angiotensin receptor antagonists (sartans) in patients with comorbid disorders with a combination of hypertension and COPD, and coronary heart disease was made at the Department of Internal Medicine of postgraduate education faculty.

The results allowed for the first time to establish the correction of endothelial dysfunction in the application aprovel, bloktran ,the ARA ascertained a clear hypotensive effect. ARA eliminated the diastolic dysfunction of the heart, endothelial dysfunction and decreased pulmonary artery pressure, without affecting lung function.

**Key words:** endothelium, pulmonary hypertension, endothelial dysfunction, aprovel, bloktran.

## ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И ОКСИДАНТНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ КОЖИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ С АНОМАЛЬНЫМ ГЕОМАГНИТНЫМ ПОЛЕЙ

**Е.И.СИРОТКИНА  
П.В. КАЛУЦКИЙ**

*Курский государственный  
медицинский университет*

*e-mail: pvk62t@mail.ru*

В статье изложены данные о реакции гуморального звена иммунитета и оксидантной системы больных хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями кожи, проживающих в регионах с различным уровнем напряжённости геомагнитного поля. Установлено, что развитие инфекционного процесса у больных исследуемой патологией сопровождается изменениями С-3, С-4 компонентов комплемента, уровней IgA, IgM, IgG, ФНО-альфа, ИЛ-4, ИЛ-8, ИНФ-гамма, содержания малонового диальдегида, кислого альфа-1-гликопротеина и каталазы. Показано, что характер изменений изученных показателей зависит от напряжённости геомагнитного поля. Аномальное геомагнитное поле региона Курской магнитной аномалии приводит к выраженным нарушениям иммунного и оксидантного статуса больных.

Ключевые слова: хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи, аномальное геомагнитное поле, гуморальный иммунитет, оксидантный статус.

**Введение.** В последнее время исследователями отмечается тенденция к увеличению частоты воспалительных заболеваний кожи [3]. Достижения клинической иммунологии позволяют на современном этапе более детально и углублённо изучить патогенетические основы многих болезней человека, в том числе и хронических гнойных воспалительных заболеваний кожи (ХГВЗК). Было доказано, что нарушения и сбои в работе иммунной системы способны стать причиной хронизации процесса или усугублять течение гнойных заболеваний [4, 5]. При этом иммунологические изменения могут возникать в результате как врождённых, так и приобретённых в течение жизни человека дефектов. При хронических гнойных процессах чаще всего выявляются нарушения в фагоцитарном и гуморальных звеньях иммунитета

Физические факторы окружающей среды (среди которых большую роль играют магнитные поля различного происхождения) не только оказывают негативное влияние на функциональное состояние многих систем организма (повышают уровень распространённости болезней нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, вызывают ухудшение показателей физического развития), но и значительно изменяют вирулентность микроорганизмов, что обосновано в работах П.В. Калущкого, В.В. Киселёвой, В.В. Бельского и др. [1, 6, 7]. Установлено, что такой гелиогеофизический фактор среды обитания как геомагнитное поле (ГМП) аномальных характеристик (например, региона Курской магнитной аномалии - КМА - где напряжённость ГМП в 4-5 раз превышает фоновые значения других регионов) обладает биотропным эффектом в отношении как организма больного, так и активности патогенной микрофлоры.

**Цель работы** – оценить характер нарушений показателей гуморального иммунитета и оксидантного статуса у больных региона Курской магнитной аномалии с хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями кожи.

**Материалы и методы.** В ходе выполнения работы было проведено комплексное иммунологическое обследование 55 пациентов с хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями кожи. Из них 25 человек (13 женщин и 12 мужчин) проживали на территории г. Курска с фоновыми значениями геомагнитного поля (0,45 эрстед), а 30 человек (15 женщин и 15 мужчин) являлись жителями г. Железногорска – административного центра Курской магнитной аномалии. Уровень напряжённости геомагнитного поля на территории г. Железногорска составляет 3 эрстеда. Возраст больных варьировал от 18 до 35 лет. Диагноз вульгарный сикоз был поставлен у 17 человек,



а фурункулёз – у 38 человек (28 женщин, 10 мужчин). Распределение пациентов с указанными диагнозами в сравниваемых регионах было сопоставимо. Контрольную группу составили 20 клинически здоровых людей, проживающих в г. Курске, и 20 – в г. Железногорске.

У всех больных и здоровых лиц методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства компании «Вектор-Бест» исследовали в сыворотке крови уровни следующих показателей: С-3, С-4 компонентов комплемента, IgA, IgM, IgG, цитокинов - ФНО-альфа, ИЛ-4, ИЛ-8, ИНФ-гамма. Содержание показателей оксидантного статуса – малонового диальдегида (МДА), кислого альфа-1-гликопротеина, каталазы определялось с помощью коммерческих тест-систем в стандартном турбидиметрическом тесте [2]

Статистическую обработку результатов исследования проводили путём вычисления средней арифметической (М) и средней ошибки средней (m); используя непараметрические методы. При оценке достоверности различий сравниваемых данных за уровень значимости принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Сопоставление результатов оценки некоторых показателей иммунитета и перекисного окисления липидов у здоровых людей, проживающих в регионах с различным уровнем напряжённости ГМП, выявило определённые различия (табл. 1). Так, у здоровых жителей г. Железногорска (аномальное ГМП) по сравнению со здоровыми жителями г. Курска (фоновые значения ГМП) наблюдались достоверно более низкие значения уровня С-3, С-4 компонентов комплемента, IgG, ФНО-альфа и ИНФ-гамма на фоне более высоких показателей IgA, IgM, ИЛ-4, ИЛ-8, кислого альфа-1-гликопротеина и каталазы.

Развитие инфекционного процесса у пациентов с ХГВЗК, постоянно проживающих в регионе с фоновыми значениями геомагнитного поля, привело к достоверному снижению С-3 компонента комплемента (в 3,5 раза), уровня IgM, IgG, ИНФ-гамма и увеличению содержания С-4 компонента комплемента, IgA (в 6 раз), ФНО-альфа (в 2 раза), ИЛ-4, ИЛ-8 (в 2,5 раза), МДА и кислого альфа-1-гликопротеина при неизменённом уровне каталазы в крови.

Таблица 1

**Изменение показателей гуморального иммунитета больных ХГВЗК в г. Курске и г. Железногорске**

Исследованные показатели	Обследованные группы больных и здоровых лиц			
	г. Курск		г. Железногорск	
	Здоровые люди	Больные	Здоровые люди	Больные
С-3, мг/дл, М±m	743,6±37,2	214,2±10,7 <sup>1</sup>	624,6±31,2 <sup>2</sup>	171,8±9,7 <sup>1, 2</sup>
С-4, мг/дл, М±m	42,1±2,1	46,0±2,3	35,4±1, 8 <sup>2</sup>	39,8±1,6 <sup>1, 2</sup>
Ig A, мг%, М±m	136,0±6,8	819,1±41,0 <sup>1</sup>	152,3±7,6 <sup>2</sup>	207,7±10,4 <sup>1, 2</sup>
Ig M, мг%, М±m	98,5±4,9	84,4±4,2 <sup>1</sup>	110,3±5,5 <sup>2</sup>	88,3±4,4 <sup>1</sup>
Ig G, мг%, М±m	965,6±48,3	886,6±44,3 <sup>1</sup>	811,1±40,6 <sup>2</sup>	1104,4±33,4 <sup>1, 2</sup>
ФНО-альфа, пг/мл, М±m	2,1±0,1	4,2±0,2 <sup>1</sup>	1,8±0,1 <sup>2</sup>	4,1±0,2 <sup>1</sup>
ИЛ-4, пг/мл, М±m	4,6±0,2	5,9±0,3 <sup>1</sup>	5,2±0,3 <sup>2</sup>	3,6±0,8 <sup>1, 2</sup>
ИЛ-8, пг/мл, М±m	2,2±0,1	5,7±0,3 <sup>1</sup>	2,5±0,1 <sup>2</sup>	6,4±0,3 <sup>1, 2</sup>
ИНФ-гамма, пг/мл, М±m	6,9±0,3	4,7±0,2 <sup>1</sup>	5,8±0,3 <sup>2</sup>	4,2±0,3 <sup>1</sup>
МДА, мкмоль/л, М±m	2,0±0,1	2,8±0,1 <sup>1</sup>	2,2±0,1	2,9±0,3 <sup>1</sup>
Кислый альфа-1-гликопротеин, мкмоль/л, М±m	25,2±1,3	35,0±1,8 <sup>1</sup>	28,2±1,4 <sup>2</sup>	41,3±2,4 <sup>1, 2</sup>
Каталаза, мкмоль/л, М±m	16,7±0,8	16,3±0,8	18,7±0,9 <sup>2</sup>	15,5±1,1 <sup>1</sup>

*Примечание.* Цифрами надстрочного индекса обозначена достоверность отличий ( $p < 0,05$ ): 1 - по отношению к данным региональной нормы; 2 - по отношению к данным региона с фоновыми значениями ГМП.

При оценке аналогичных показателей больных, постоянно проживающих в административном центре КМА – Железногорске, установлено, что характер их изменений отличается от зарегистрированных для пациентов г. Курска.

Наблюдалось повышение уровня С-4 компонента комплемента, IgA, IgG, ФНО-альфа, ИЛ-8, МДА и кислого альфа-1-гликопротеина. При этом значения С-3 компонента комплемента, IgM, ИЛ-4, ИНФ-гамма и каталазы достоверно снижались.

Сопоставление иммунологических и оксидантных показателей больных регионов с аномальными и фоновыми значениями ГМП выявило достоверные различия между данными пациентов г. Железногорска и г. Курска. Так, у жителей региона КМА уровень IgG, ИЛ-8 и кислого альфа-1-гликопротеина был выше, а С-3, С-4 компонентов комплемента, IgA и ИЛ-4 – ниже аналогичных показателей пациентов региона с фоновыми значениями ГМП.

**Заключение.** Таким образом, проведенное исследование выявило факт зависимости изменений изученных показателей как гуморального иммунитета, так и оксидантного статуса больных ХГВЗК от уровня напряжённости ГМП. Аномальное ГМП региона КМА, действующее на территории г. Железногорска, приводит к выраженным нарушениям иммунного и оксидантного статуса больных ХГВЗК, направленность которых отличается от изменений, регистрируемых для пациентов региона с фоновым значением напряжённости ГМП.

Эти изменения, по мнению исследователей [8], могут быть обусловлены изменением четвертичной структуры и, следовательно, функции энзимов и белков цитоплазматической мембраны. Учитывая неоднородный характер полученных данных, можно предположить, что в реализации эффектов аномального магнитного поля задействованы не только собственно сами обменные реакции кожи, но и её иммунная составляющая, которая, как показано в литературе, является одной из первых систем рецепции и реализации эффектов магнитных полей, что, безусловно, важно для понимания процессов развития гнойно-воспалительных поражений в системе «макроорганизм-микроорганизм» и требует дальнейшего изучения.

#### Список литературы

1. Бельский, В.В. Особенности бактериальной дизентерии в регионе Курской магнитной аномалии / В.В. Бельский, П.В. Калущий, В.В. Киселёва // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. - №6. – С.34-38.
2. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, М.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. - 1987. - №1. - С.118-121.
3. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник - М.: МИА, 2003. - С. 107-109.
4. Клинико-иммунологическая эффективность серапида у больных хроническим рецидивирующим фурункулёзом / А.С. Манько, Н.Х. Сетдикова, Т.В. Латышева, Ю.А. Горностаева, О.М. Котова, Н.М. Голубева // Российский аллергологический журнал. – 2005. - №5. - С.14-16.
5. Сетдикова, Н.Х. Комплексные механизмы развития хронического рецидивирующего фурункулёза и пути их коррекции / Н.Х. Сетдикова, Т.В. Латышева // Иммунология. – 2000. - №3. – С.48-50.
6. Сравнительный анализ заболеваемости детей в регионах Курской области с различной геомагнитной активностью / П.В. Калущий, Л.Ю. Зайцева, О.А. Медведева, В.П. Осипов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. - №6. – С.30-34.
7. Сравнительная характеристика напряжённости иммунитета у детей г. Курска и г. Железногорска / П.В. Калущий, Л.Ю. Зайцева, А.И. Конопля, М.М. Бернштейн // Успехи современного естествознания. – 2003. - №5. – С.103.
8. Finkel, T. Oxidants, oxidative stress / T. Finkel, N.J. Holbrook // Nature. - 2000. - №408. P.239-247.



## CHARACTERISTIC OF SOME PARAMETERS OF HUMORAL IMMUNITY AND OXIDANT STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC PURULENT-INFLAMMATORY INFECTIONS OF THE SKIN, LIVING IN THE REGION WITH ABNORMAL GEOMAGNETIC FIELDS

E.I. SIROTKINA  
P.V. KALUTSKY

**Kursk State  
Medical University**

**e-mail: pvk62@mail.ru**

In the review the data of humoral immunity and oxidant status factors reaction of patients with chronic purulent-inflammatory infections of the skin infections, living on regions with difference level of geomagnetic field tension, are presented. Infectious process development caused by changing of C-3, C-4 complement components, IgA, IgM, IgG, TNF-alpha, IL-4, IL-8, IF-gamma levels, amount of malonic dialdehyde, acid alpha-1-glycoprotein and catalase. The character of changing of examined parameters are depending the tension of geomagnetic field. Abnormal geomagnetic field of the Kursk magnetic anomaly region leads to changes of the patients humoral and oxidant status.

**Key words:** chronic purulent-inflammatory infections of the skin, abnormal geomagnetic field, humoral immunity, oxidant status.

# ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

---

УДК 614.212 – 053.2

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ РОДОВЫХ СЕРТИФИКАТОВ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДЕТСКИХ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ Г. РЯЗАНИ

**И.В. УСПЕНСКАЯ**  
**Н.В. ЧВЫРЕВА**

*Рязанский государственный  
медицинский университет  
имени И.П. Павлова*

**e-mail: madlen2583@rambler.ru**

В статье представлены результаты анализа данных медико-социологического исследования, проведенного путем анонимного анкетирования 127 врачей-экспертов. Авторы рассматривают основные проблемы, возникающие при реализации программы родовых сертификатов в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях г. Рязани. Это вопросы организационного характера, финансового обеспечения вышеуказанной программы.

Ключевые слова: родовые сертификаты, диспансеризация детей первого года жизни, экспертная оценка, амбулаторно-поликлинические учреждения.

---

В послании Федеральному собранию Президент Российской Федерации Д.А. Медведев подчеркнул необходимость эффективной государственной политики в области детства. Первостепенное направление – повышение доступности и качества медицинской и социальной помощи детскому населению, развития системы «родового сертификата» [3].

Мероприятия по реализации национального проекта «Здоровье» в части программы родовых сертификатов, направленные на повышение качества медицинской помощи детям и развитие профилактического направления в педиатрии, обусловили положительную динамику основных показателей, характеризующих состояние их здоровья.

Учитывая возрастающее негативное воздействие внешних факторов на состояние здоровья детского населения, Фондом социального страхования РФ в 2010 году на реализацию родовых сертификатов было выделено 17,5 млрд. рублей [1].

Несмотря на достижение некоторых результатов в системе здравоохранения, в настоящее время необходима модернизация службы родовспоможения и детства [2].

В структуре показателей младенческой смертности г.Рязани преобладает смертность от отдельных состояний перинатального периода, врожденных пороков развития и внутриутробных инфекций. В связи с этим, основным направлением оптимизации службы охраны здоровья матери и ребенка областного центра должно стать улучшение качества пренатальной диагностики, наблюдения, обследования и обеспечения благополучного течения постнатальной адаптации ребенка [4].

Проведению указанных мероприятий в 2006-2010 гг. способствовала программа родовых сертификатов, позволившая оплачивать услуги детских поликлиник, осуществляющих диспансерное наблюдение ребенка в течение первого года жизни.

С целью выявления недостатков в организации мероприятий по реализации данной программы, нами по специально разработанной анкете был проведен специализированный - экспертный опрос 127 врачей, принимавших непосредственное участие в диспансеризации детей первого года жизни в рамках программы родовых сертификатов.

Основную долю опрошенных составили врачи со стажем работы более 20 лет - 66,7% ( $p < 0,01$ ); возрастные группы со стажем работы 15-20, 5-10 и 10-15 лет составили соответственно 12,6%, 10,3% и 6,4%; врачи со стажем работы до 5 лет - 4,0% (рис. 1).

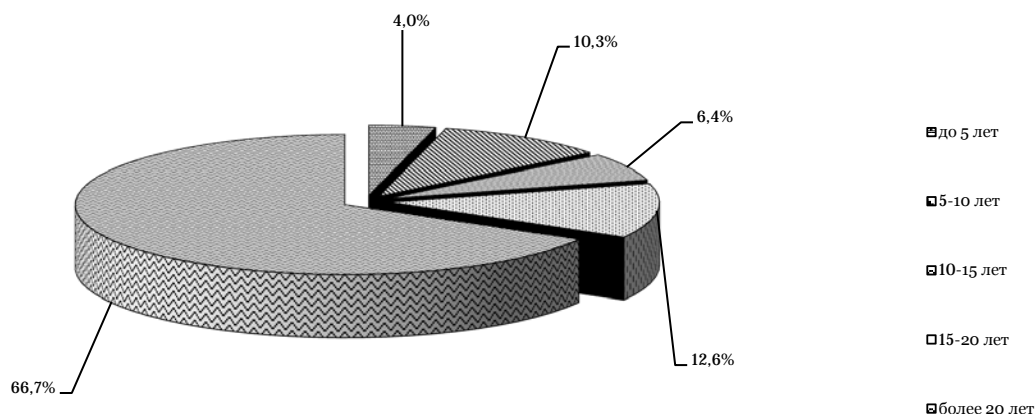


Рис. 1. Стаж работы респондентов из числа врачей, участвовавших в программе родового сертификата (в %)

Более половины опрошенных - врачи, имеющие высшую квалификационную категорию по педиатрии (51,7%), это представители двух возрастных групп 40-49 лет и 50 и более лет (25,8% и 25,9% соответственно) ( $p < 0,01$ ). Врачи первой квалификационной категории составили 30,3%, второй - 6,8%, не имеющие квалификационной категории - 11,2% респондентов ( $p < 0,01$ ) (табл.1).

При этом 48,8% респондентов являлись участковыми педиатрами и 51,2% - врачи иных («узких») специальностей; женщин среди опрошенных - 97,6% мужчин - 2,4%.

Таблица 1

Распределение респондентов в зависимости от возраста и квалификационной категории (в %)

Квалификационная категория	Возраст респондентов				Итого
	до 30 лет	30-39 лет	40-49 лет	50 и более лет	
нет категории	6,4	2,4	-	2,4	11,2
вторая	1,2	4,0	1,6	-	6,8
первая	-	7,2	14,3	8,8	30,3
высшая	-	-	25,8	25,9	51,7
итого	7,6	13,6	41,7	37,1	100,0

Полученные нами сведения о возрасте, стаже работы и наличии квалификационной категории у респондентов, позволили оценить группу врачей-специалистов в качестве экспертов, способных сделать авторитетные заключения, дать всестороннюю взвешенную оценку проведенной диспансеризации и определить пути оптимизации деятельности детских амбулаторно-поликлинических учреждений в данном направлении

Интересно мнение врачей-экспертов, участвующих в программе родового сертификата, о целесообразности диспансеризации детей первого года жизни.



Подавляющее большинство экспертов считают диспансеризацию целесообразной – 97,8%, в т.ч. 8,6% ответили: «Скорее да, чем нет». Проведение диспансеризации детей первого года жизни считает нецелесообразным 1,1% и «скорее нет, чем да» - 1,1% опрошенных ( $p < 0,05$ ). Основной причиной отрицательного мнения экспертов явились организационные факторы, в т.ч. единовременный осмотр большого количества детей в ограниченные сроки.

Наиболее приемлемо, по мнению экспертов, проведение диспансеризации непосредственно на рабочем месте врача-специалиста - 88,2%; 6,5% респондентов посчитали целесообразным выезд на место жительства ребенка и 5,3% затруднились с ответом на вопрос о предпочтительном месте проведения диспансеризации ( $p < 0,05$ ).

По мнению экспертов качество диспансеризации непосредственно определяется рядом организационных факторов (рис.2).

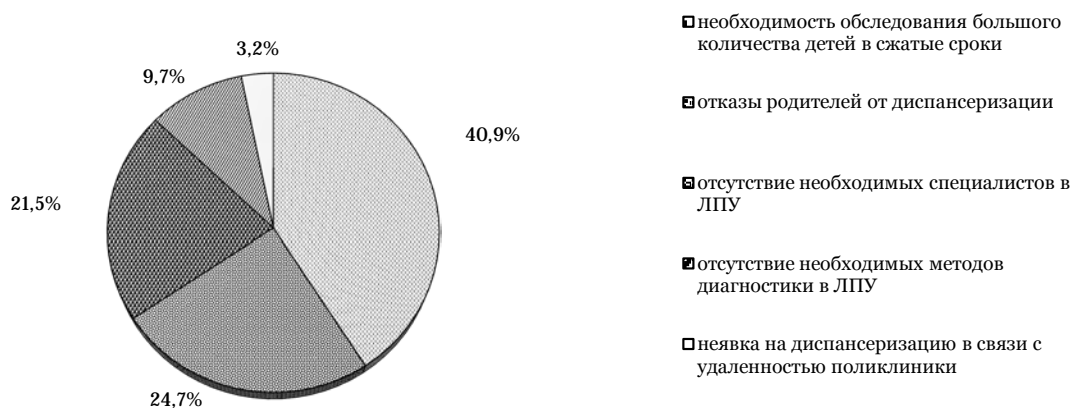


Рис. 2. Экспертная оценка организационных факторов, негативно влияющих на качество диспансеризации (в%)

Эксперты особо отметили снижение качества диспансеризации в связи с обследованием большого количества детей в ограниченные сроки – 40,9% ( $p < 0,01$ ). На втором месте – отказ родителей от участия их детей в данном обследовании – 24,7%. На отсутствие необходимых врачей-специалистов в медицинской организации указал каждый пятый респондент (21,5%). Каждый десятый респондент отметил недостаточность обеспечения поликлиники диагностическим оборудованием (9,7%), 3,2% в качестве отказа от диспансеризации отметили удаленность поликлиники от места проживания.

Качество работы врачей, участвующих в диспансеризации детей первого года жизни, должно мотивироваться соответствующим вознаграждением за труд.

Врачи, имевшие разный уровень повышения заработка от проведенной диспансеризации детей первого года жизни, дали свою оценку финансовому обеспечению ее проведения (табл.2).

Таблица 2

**Оценка врачами финансового обеспечения диспансеризации детей первого года жизни (в %)**

Уровень повышения заработка врачей, участвующих в диспансеризации:	Оценка врачом стоимости диспансеризации ребенка первого года жизни					Итого
	не более 1000 рублей	1001-5000 рублей	5001-10000 рублей	более 10000 рублей	затрудняюсь ответить	
не повысился	15,2	15,1	6,5	-	36,6	73,4
повысился незначительно	1,1	1,4	4,3	1,1	13,3	21,2
повысился значительно	-	-	-	-	5,4	5,4
всего	16,3	16,5	10,8	1,1	55,3	100,0



Большая часть экспертов (71,6%) либо затруднилась с оценкой стоимости случая диспансеризации этой группы населения, либо оценила ее на определенном Правительством Российской Федерации уровне.

Это объясняется тем, что, с одной стороны, диспансеризация детей первого года жизни является функциональной обязанностью медицинских работников амбулаторно-поликлинических учреждений, определенной должностными инструкциями специалистов, и проводится в их рабочее время, при этом установленная за счет привлеченных средств доплата носит стимулирующий характер и направлена на повышение качества амбулаторно-поликлинической помощи данной категории детей. Во-вторых, врачи не являются экспертами в области экономических категорий, и нами изучалось субъективное мнение респондентов не в качестве экспертов.

По мнению части респондентов, стоимость случая диспансеризации либо не должна превышать 1000 рублей, либо составлять 1001-5000 рублей (16,3% и 16,5%, соответственно,  $p < 0,01$ ). Значительно реже оценка стоимости случая диспансеризации врачами варьировала от 5000 до 10000 рублей и более (10,8% и 1,1%, соответственно,  $p < 0,01$ ).

Большинство врачей указало, что участие в диспансеризации детей первого года жизни не изменило уровень их заработка (73,4%), при этом 1/2 этой группы представила свою оценку стоимости случая диспансеризации ( $p < 0,01$ ). Каждый пятый опрошенный (21,2%) отметил незначительный рост заработка и значительная часть представителей этой группы также дала оценку стоимости случая диспансеризации ( $p < 0,01$ ). Существенное повышение заработка отметили 5,4% респондентов, но все они затруднились с определением стоимости случая диспансеризации ребенка первого года жизни. Таким образом, проведение диспансеризации детей первого года жизни незначительно повлияло на уровень доходов медицинских работников.

В работе представлена экспертная оценка перечня специалистов, принимающих участие в диспансеризации данной категории детей. Подавляющее большинство экспертов (93,8%) подтвердило целесообразность включения в реализацию данной программы перечня специалистов, утвержденного Правительством Российской Федерации. Незначительная часть экспертов посчитала нецелесообразным привлечение к проведению диспансеризации стоматолога и оториноларинголога (по 3,1%, соответственно). Каждый пятый эксперт (19,7%) предложил пополнить перечень кардиологом, 7,9% – неврологом, 5,5% – эндокринологом, 4,7% – ортопедом, 2,4% – дерматовенерологом и 1,6% – детским психологом ( $p < 0,01$ ).

Оценивая методы диагностики, применяемые при диспансеризации ребенка первого года жизни, 22,0% экспертов отметили как наиболее оптимальный – УЗИ сердца. В то же время 3,9% экспертов предложили дополнить применяемые методы исследования компьютерной томографией. Наименее информативными методами эксперты посчитали УЗИ тазобедренных суставов – 3,9% и УЗИ почек – 3,2%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Экспертами была дана общая оценка организации диспансеризации детей первого года жизни, проводимой в городских условиях, с предложениями по оптимизации процесса (табл. 3).

Хорошую организацию диспансеризации в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях крупного города отметила небольшая часть экспертов (16,1%). Основная часть респондентов (70,9%) отметила, что в диспансеризации детей первого года жизни имеются недостатки, не требующие немедленного устранения. В то же время, данная группа экспертов внесла важные предложения по оптимизации диспансеризации: 30,1% – по увеличению финансирования, 17,2% – по расширению перечня методов диагностики и врачей-специалистов, 15,1% – по уменьшению рабочей нагрузки (функции врачебной должности) специалистов, участвующих в диспансеризации.

По мнению 13,0% экспертов диспансеризация имеет существенные организационные недостатки, требующие немедленного устранения, основным из которых является высокий уровень рабочей нагрузки специалистов, участвующих в диспансеризации (8,6%).

Не смотря на то, что более половины врачей-экспертов не определились с оптимальной стоимостью диспансеризации одного ребенка, в целом наиболее популярным предложением явилось увеличение финансирования проекта (35,5%). Около 10,0% экспертов предложили расширить группу обследуемых детьми до возраста 3-х лет и

3,0% предложили ввести в поликлиники дополнительные должности врачей, участвующих в диспансеризации детей по программе родовых сертификатов.

Таблица 3

**Экспертная оценка организации диспансеризации детей первого года жизни в городских условиях и мероприятия по ее оптимизации (в %)**

Предложения по оптимизации диспансеризации:	Оценка организации диспансеризации детей первого года жизни			Итого
	хорошая организация диспансеризации	имеют место некоторые недостатки	значительные недостатки, требующие устранения	
расширить перечень дополнительных исследований и специалистов	6,5	17,2	2,2	25,9
расширить контингент детей, подлежащих диспансеризации, до возраста 3-х лет	3,2	6,5	—	9,7
увеличить финансирование	3,2	30,1	2,2	35,5
уменьшить рабочую нагрузку на специалистов, участвующих в диспансеризации	2,2	15,1	8,6	25,9
ввести дополнительные должности специалистов, участвующих в диспансеризации	1,0	2,0	—	3,0
всего	16,1	70,9	13,0	100,0

Таким образом, анализируя результаты проведенного исследования, можно отметить, что в целом программа родовых сертификатов на территории г.Рязани реализуется успешно. В ходе экспертной оценки диспансеризации детей первого года жизни нами выявлены недостатки организационного характера, требующие устранения.

**Список литературы**

1. Здравоохранение и социальная сфера в цифрах и фактах 2010 года, планы на 2011. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.minzdravsoc.ru>
2. Митрофанова, О.Е. Мониторинг состояния здоровья детей и подростков Московской области - материалы I Конгресса Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья./О.Е. Митрофанова, Г.В. Тамазян – М.- 2008. – С. 121.
3. Послание Президента Российской Федерации Федеральному собранию от 30.11.2010. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://президент.рф>
4. Программа модернизации здравоохранения Рязанской области на 2011-2012 годы.

**RESULTS OF AN EXPERT ASSESSMENT OF REALIZATION OF THE PROGRAM OF CERTIFICATES OF ACCOUCHEMENT IN THE ACTIVITY OF CHILDREN'S OUT-PATIENT-POLYCLINIC ESTABLISHMENTS OF RYAZAN**

I.V. USPENSKAJA  
N.V. CHVYREVA

**Ryazan State Medical University of I.P. Pavlov**

**e-mail: madlen2583@rambler.ru**

In the article results of the analysis of the data of medico-sociological research are presented, made by anonymous questioning of 127 doctors-experts. Authors consider the general problems arising in using of the program of certificates of accouchement in children's out-patient-polyclinic establishments of Ryazan. These are questions of organizational character, financial maintenance of the above-stated program.

Key words: certificates of accouchement, prophylactic medical examination of children of the first year of a life, expert assessment, out-patient-polyclinic establishments.



УДК 616-006:612.013:31(470.325)

## ПРОБЛЕМА СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН И ОТ НОВООБРАЗОВАНИЙ В 1990-2008 ГОДАХ

**В.Н. ДМИТРИЕВ***Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет**e-mail: vadd@mail.ru*

Установлено, что за период 1990 – 2008 гг. увеличился уровень общей смертности взрослого населения Белгородской области на 14,5%, в том числе по классу злокачественных новообразований на 5%. За период 1990 – 2008 гг. уровень общей смертности в трудоспособном возрасте увеличился на 11,4%, а от злокачественных новообразований уменьшился на 9,3%.

Ключевые слова: Белгородская область, новообразования, смертность.

**Актуальность.** Повышенное внимание к онкологии во всех развитых странах обусловлено устойчивой тенденцией роста онкологической заболеваемости, которая достигла довольно высоких показателей и в обозримом будущем продолжает нарастать [1]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), онкологическая заболеваемость во всем мире возрастет за период с 1999 по 2050 г. с 10 до 24 млн. случаев, а смертность – с 6 до 16 млн. регистрируемых случаев [2]. В России в 2008 г. контингент больных со злокачественными новообразованиями, состоявших на учете в онкологических учреждениях, составил 2 607 233, т.е. 1,8% населения страны, показатель распространенности составил 1834,6 на 100 тыс. населения [3]. При этом ежегодно более 200 тыс. больных впервые признаются инвалидами вследствие онкологических заболеваний (13,5% от общего числа инвалидов). В 2008 г. показатель смертности от онкологических заболеваний составил 13,8% и являлся второй по значимости причиной смертности населения после болезней системы кровообращения. Злокачественные новообразования имеют значимый экономический аспект, величина только экономического аспекта в России к 2010 г. может составить около 200 млрд. рублей [4].

**Целью** настоящего исследования является выявление тенденций в динамике демографических процессов на основании оценки основных показателей, характеризующих численность, состав и смертность населения от всех причин и от новообразований в Белгородской области с 1990 – 2008 гг.

**Материалы и методы.** Для оценки региональных особенностей смертности от всех заболеваний и от новообразований был проведен анализ гендерных и возрастных показателей смертности взрослого населения Белгородской области за период 1990-2008 гг. Сбор информации осуществлялся путем выкопировки данных из отчетной формы № 35 «Контингенты больных злокачественными новообразованиями состоящих на учете в Белгородском онкологическом диспансере». Сведения о численности и половозрастном составе населения были получены в Белгородстате». Исследование проводилось сплошным методом. В результате проведенного исследования были получены показатели смертности от всех причин и от новообразований в разные годы в зависимости от возраста. Исчислялись интенсивные («грубые») показатели смертности. Анализ интенсивности изменения показателей онкологической заболеваемости во времени осуществлялся с помощью показателей, получаемых в результате сравнения уровней, к таким показателям относятся темп роста и темп прироста.

По данным Белгородстата, ожидаемая продолжительность жизни, родившихся в 1990 г., составляет для мужчин 64,5 года, для женщин - 75,5 года [5-10]. Ожидаемая продолжительность жизни уменьшилась для мужчин, родившихся в 1994 г. до 60,9 года, для женщин, родившихся в 1993 г., - до 73,7 года. Ожидаемая продолжительность жизни, родившихся в 2008 г., составляет для мужчин 64,7 года, для женщин – 76,3 года (по сравнению с 1990 г. увеличение на 0,2 года для мужчин, на 0,8 года для женщин) (табл. 1). Если отмеченная тенденция в ближайшие годы наберет силу, можно будет констатировать, что в Белгородской области создаются устойчивые предпосылки для позитивного тренда снижения смертности. В свою очередь, одним из необходимых условий для этого является преодоления кризиса смертности.

Таблица 1

**Ожидаемая продолжительность жизни при рождении  
в Белгородской области (число лет)**

Годы	Все население			Городское население			Сельское население		
	мужчины и женщи- ны	мужчины	Женщины	мужчины и женщи- ны	мужчины	женщины	мужчины и женщи- ны	мужчины	женщины
1990	70,2	64,5	75,5	70,6	65,5	75,3	68,8	62,3	75,4
1991	69,8	63,9	75,3	70,0	64,6	75,0	68,7	62,2	75,1
1992	69,1	62,7	75,4	69,5	63,6	75,1	67,9	60,7	75,4
1993	67,4	61,2	73,7	67,7	62,0	73,6	65,9	59,3	73,2
1994	67,2	60,9	73,8	67,6	61,7	73,7	65,9	59,2	73,5
1995	68,0	61,7	74,4	68,3	62,5	74,2	66,6	59,8	74,3
1996	68,7	62,6	74,9	69,3	63,6	75,0	67,1	60,5	74,4
1997	69,0	63,2	74,9	69,4	63,9	74,9	67,6	61,5	74,1
1998	69,3	63,5	75,2	69,9	64,6	75,0	67,8	61,2	75,1
1999	68,3	62,2	74,6	68,9	63,2	74,5	66,8	60,2	74,2
2000	68,1	62,0	74,4	68,5	62,7	74,4	66,7	60,3	74,0
2001	67,5	61,3	74,0	67,8	62,0	73,9	66,3	59,7	73,9
2002	67,6	61,5	74,0	68,1	62,3	74,0	66,3	59,8	73,8
2003	68,0	62,0	74,3	68,6	62,8	74,4	66,4	60,1	73,6
2004	68,2	62,1	74,6	68,6	62,7	74,5	67,1	60,8	74,4
2005	68,4	62,2	75,0	69,1	63,0	75,2	66,9	60,6	74,3
2006	69,3	63,5	75,1	69,8	64,2	75,3	68,0	62,0	74,5
2007	70,3	64,6	76,1	70,9	65,4	76,1	69,0	62,9	75,7
2008	70,5	64,7	76,3	71,2	65,8	76,3	68,7	62,4	75,9

Вместе с тем, в области существует существенная дифференциация, как уровней, так и тенденций смертности, причем на протяжении рассматриваемого периода она заметно возросла (табл. 2).

Таблица 2

**Численность населения и коэффициенты его смертности  
в Белгородской области в 1990- 2008 гг.**

Год	Численность население, человек	темп роста или убыли, %	Общий ко- эффициент смертности населения	темп роста или убыли, %	Коэффициент смертности на- селения от ново- образований	темп роста или убыли, %	Удельный вес умерших от но- вообразований, %
Все население							
1990	1392730	-	1286,0	-	187,1	-	14,5
2000	1504346	+ 8,0	1548,3	+ 20,4	191,7	+ 2,5	12,4
2005	1511522	+ 0,5	1598,9	+3,3	189,7	-1,0	11,9
2008	1519137	+0,5	1473,1	-7,9	196,4	+3,5	13,3
Население трудоспособного возраста							
1990	755682	-	485,8	-	107,8	-	22,2
2000	852316	+ 12,8	581,5	+ 19,7	89,3	-17,2	15,4
2005	931682	+ 9,3	615,3	+ 5,8	89,0	-0,3	14,5
2008	946310	+1,6	541,2	-12,0	97,8	+9,9	18,1

Общий коэффициент смертности всего населения увеличился от 1286,0 в 1990 г. до 1548,3 в 2000 г. (на 20,4%), до 1598,9 в 2005 г. (темп роста 3,3%), уменьшился до 1473,1 в 2008 г (темп убыли 7,9%); в целом за 1990 – 2008 гг. увеличился на 14,5%.

Коэффициент смертности всего населения от новообразований увеличился от 187,1 в 1990 г. до 191,7 в 2000 г. (на 2,5%), уменьшился до 189,7 в 2005 г. (темп убыли 1%), увеличился до 196,4 в 2008 г. (темп роста 3,5%); в целом за 1990 – 2008 гг. увеличился 5%. Удельный вес умерших от новообразований уменьшился от 14,5% в 1990 г., до 12,4% в 2000 г., до 11,9% в 2005 г., увеличился в 2008 г. до 13,3%.

Общая численность постоянного населения в регионе медленно увеличивалась от 1 млн. 392,7 тыс. в 1990 г. до 1 млн. 504,3 тыс. в 2000 г. (на 8%), до 1 млн. 511,5 тыс. в 2005 г. (темп роста 0,5%), до 1 млн. 519,1 тыс. человек в 2008 г. (темп роста 0,5%). С 1990 по

2008 год численность населения возросла на 9,1%. Численность населения трудоспособного возраста также увеличилась, но более высокими темпами: от 755,7 тыс. в 1990 г. до 852,3 тыс. в 2000 г. (на 12,8%), до 931,7 тыс. в 2005 г. (темп роста 9,3%), до 946,3 тыс. человек в 2008 г. (темп роста 1,6%). Численность населения трудоспособного возраста в общей популяции региона увеличилась в целом за исследуемый период на 25,2%. Удельный вес населения трудоспособного возраста в общей популяции региона увеличился от 54,3% в 1990 г. до 62,3% в 2008 г. (табл. 3).

Таблица 3

**Соотношение величин коэффициенты смертности населения в Белгородской области в 1990 – 2008 гг.**

Год	Удельный вес население трудоспособного возраста, % от общей численности	Общие коэффициенты смертности			Коэффициенты смертности от новообразований		
		всего населения	населения трудоспособного возраста	соотношение показателей	всего населения	населения трудоспособного возраста	соотношение показателей
1990	54,3	1286,0	485,8	2,6 : 1	187,1	107,8	1,7:1
2000	56,7	1548,3	581,5	2,7 : 1	191,7	89,3	2,1:1
2005	61,6	1598,9	615,3	2,6 : 1	189,7	89,0	2,1:1
2008	62,3	1473,1	541,2	2,7:1	196,4	97,8	2,0:1

Общий коэффициент смертности населения трудоспособного возраста увеличился от 485,8 в 1990 г. до 581,5 в 2000 г. (на 19,7%), до 615,3 в 2005 г. (темп роста 5,8%), уменьшился до 541,2 в 2008 г. (темп убыли 12%); с 1990 по 2008 гг. увеличился на 11,4% .

Коэффициент смертности населения трудоспособного возраста от новообразований уменьшился от 107,8 в 1990 г. до 89,3 в 2000 г. (на 17,2%), до 89,0 в 2005 г. (на 0,3%), увеличился в 2008 г. до 97,8 (на 9,9%); с 1990 по 2008 гг. уменьшился на 9,3%.

Удельный вес умерших от новообразований в трудоспособном возрасте уменьшился от 22,2% в 1990 г. до 15,4% в 2000 г., до 14,5% в 2005 г., увеличился до 18,1% в 2008 г. Соотношение коэффициентов смертности от новообразований и общих коэффициентов смертности населения трудоспособного возраста увеличилось от 1/1,7 в 1990 г. до 1/2,0 в 2008 г. (рис.1).

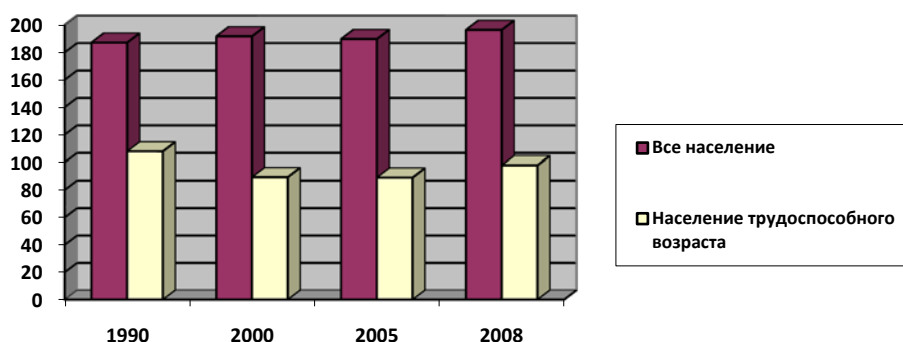


Рис. 1. Коэффициенты смертности населения от новообразований в Белгородской области в 1990-2008 гг. (число умерших на 100 тыс. человек соответствующего населения)

Общий коэффициент смертности мужчин трудоспособного возраста увеличился от 784,3 в 1990 г. до 947,9 в 2000 г. (на 20,9%), до 998,7 в 2005 г. (темп роста 5,4%), уменьшился до 878,3 в 2008 г. (темп убыли 12,1%); с 1990 по 2008 гг. увеличился на 12%. Общий коэффициент смертности женщин трудоспособного возраста увеличился от 172,8 в 1990 г. до 211,4 в 2000 г. (на 22,3%), до 227,3 в 2005 г. (темп роста 7,5%), уменьшился до 193,4 в 2008 г. (темп убыли 14,9%); с 1990 по 2008 гг. увеличился на 11,9%.

Коэффициент смертности мужчин трудоспособного возраста от новообразований уменьшился от 154,4 в 1990 г до 121,6 в 2000 г. (на 21,2%), до 119,4 в 2005 г. (темп убыли 1,8%), увеличился до 139,3 в 2008 г. (темп роста 16,7%); с 1990 по 2008 гг. уменьшился в целом на 9,8%.

Коэффициент смертности женщин трудоспособного возраста от новообразований уменьшился от 58,9 в 1990 г. до 56,6 в 2000 г. (на 3,9%), увеличился до 58,1 в 2005 г. (темп роста 2,7%), уменьшился в 2008 г. (темп убыли 5,5%); с 1990 по 2008 гг. уменьшился в целом на 6,8% (табл. 4).

Таблица 4

**Коэффициенты смертности населения трудоспособного возраста от новообразований с учетом пола в Белгородской области в 1990-2008 гг.**  
(число умерших на 100 тыс. человек населения соответствующего пола и возраста)

	1990	2000		2005		2008		Отклонение показателей 2008 от 1990, %
	абс. число	абс. число	темп роста или убыли, %	абс. число	темп роста или убыли, %	абс. число	темп роста или убыли, %	
<b>Мужчины</b>								
Умершие от всех причин	784,3	947,9	+20,9	998,7	+5,4	878,3	-12,1	+12,0
в том числе от новообразований	154,4	121,6	-21,2	119,4	-1,8	139,3	+16,7	-9,8
<b>Женщины</b>								
Умершие от всех причин	172,8	211,4	+22,3	227,3	+7,5	193,4	-14,9	+11,9
в том числе от новообразований	58,9	56,6	-3,9	58,1	+2,7	54,9	-5,5	-6,8

Смертность мужчин трудоспособного возраста от новообразований превысила таковую у женщин: в 2,6 раза в 1990 г., в 2,1 раза в 2000 и 2005 гг., в 2,5 раза в 2008 г. (рис. 2).

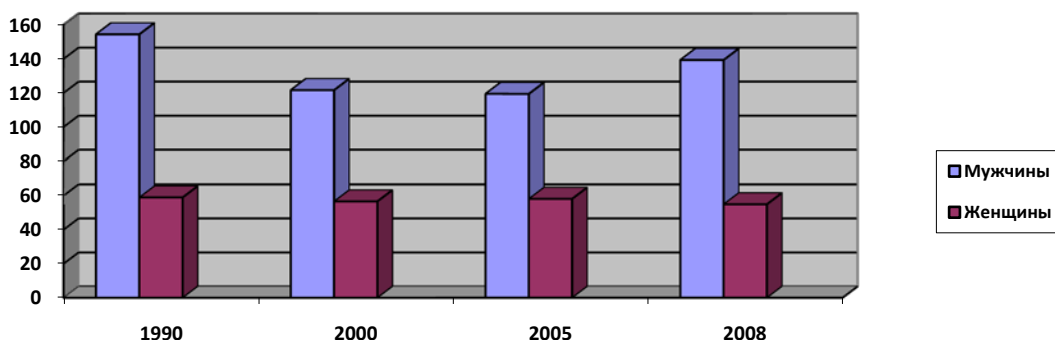


Рис. 2. Коэффициентов смертности мужчин и женщин трудоспособного возраста от новообразований в Белгородской области в 1990 – 2008 гг.

**Выводы.** В 1990-е гг. и первой половине текущего десятилетия в Белгородской области имела место разнонаправленная по значимости динамика развития медико-демографической ситуации: позитивная по показателям численности и состава населения, негативная по показателям уровня смертности населения.

1. За период с 1990 по 2008 г. в регионе увеличилась численность всего населения на 9,1%, в том числе трудоспособного возраста на 25,2%. Доля населения трудоспособного возраста в нем увеличилась от 54,3% до 62,3%.

2. С 1990 по 2008 г. произошло увеличение общего коэффициента смертности на 14,5% всего населения, на 11,4% - населения трудоспособного возраста. Коэффициент смертности от новообразований всего населения увеличился на 13,3%, а населения трудоспособного возраста уменьшился на 9,3%. Остается высоким удельный вес умерших от новообразований: во всем населении от 11,9 до 14,59%, в населении трудоспособного возраста от 14,5% до 22,2%.

Величина коэффициента смертности от новообразований среди мужчин трудоспособного возраста превысила таковую среди женщин в 2,6 раза в 1990 г., в 2,5 раза в 2008 г.





При этом с 1990 по 2008 г. темп убыли коэффициента смертности от новообразований среди мужчин трудоспособного возраста оказался в 1,4 раза выше, чем у женщин и составил 9,8 и 6,8% соответственно.

3. В результате выполнения областной целевой программы «О мерах по развитию онкологической помощи населению Белгородской области на 2007 – 2011 гг.» от 29.1.2007 г. № 17 в 2008 г. отмечалось некоторое улучшение медико-демографической ситуации, в частности показателям уровня смертности населения трудоспособного возраста от новообразований.

### Список литературы

1. Национальная онкологическая программа оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным и этапы ее реализации / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, А.П. Гнатюк [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2009. - № 6. – С. 43 – 49.
2. World Cancer Report. – Lyon: J.A.R.C. Press, 2003. – 352p.
3. Чиссов, В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М. : МНИОИ Росмедтехнологий, 2009. – 192 с. : ил.
4. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. - М. : МНИОИ Росмедтехнологий, 2009. – 253 с.
5. Демографический ежегодник Белгородской области за 2007 год : стат. сб. / Федеральная служба гос. статистики (РОССТАТ), Территориальный орган федеральной службы, Гос. статистики по Белгор. обл. (БЕЛГОРОСТАТ) ; [отв. за вып. Мазухина В.А.]. - офиц. изд. - Белгород : Белгородстат, 2008. - 242 с. : табл.
6. Здравоохранение в России. 2005 : стат. сб. / Федер. служба гос. статистики (Росстат) ; редкол.: А. Е. Суринов [и др.]. – М. : Федер. служба гос. статистики, 2006. – 390 с.
7. Здравоохранение в России. 2007 : стат. сб. / Федер. служба гос. статистики (Росстат) ; редкол.: А. Е. Суринов [и др.]. – М. : Статистика России, 2007. – 355 с.
8. Демографический ежегодник Белгородской области за 2009 год : стат. сб. / Федер. служба гос. статистики (РОССТАТ), Территор. орган федер. службы гос. статистики по Белгор. обл. (БЕЛГОРОДСТАТ) ; отв. за вып. В. А. Мазухина. – Офиц. изд. – Белгород : Белгородстат, 2009. – 259 с.
9. Социально-экономическое положение Белгородской области в 1993 году : стат. сб. / Госкомстат РФ, Белгор. обл. упр. статистики. – Белгород : Белгор. обл. комитет гос. статистики, 1994. – 199 с.
10. Здравоохранение в Белгородской области : стат. сб. / Белгор. обл. комитет гос. статистики. – Офиц. изд. – [Б. м.], 2003. – 100 с.

## POPULATION MORTALITY CAUSED BY ALL REASONS AND NEOPLASMS IN THE BELGOROD REGION IN 1990-2008

V.N. DMITRIEV

**Belgorod State National  
Research University**

**e-mail: vadd@mail.ru**

It is established, that during 1990-2008 general mortality level of adult people has increased by 14, 5 %, including malignant neoplasms (5%). During the period of 1990-2008 general level of death rate in able-bodied ages has grown by 11,4%, and from malignant tumors it has decreased by 9,3%.

Keywords: Belgorod region, tumors, death rate.



## ФОРМИРОВАНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЁННОСТИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

**Т.А. РОМАНОВА**  
**Е.В. ПОДСВИРОВА**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: romanova@bsu.edu.ru*

В статье представлен материал, посвящённый проблеме формирования здоровья детей периода новорождённости в современных условиях. В состоянии здоровья новорождённых на современном этапе имеет место негативная тенденция, обусловленная уровнем здоровья матери, характером течения беременности и родов, особенностями адаптации в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: дети, новорождённые, здоровье, период, беременность.

Охрана детства, в том числе и охрана здоровья детей, была, есть и всегда будет приоритетной задачей любого государства и гражданского общества, которые не на словах, а на деле думают и заботятся о своем будущем [25].

В современных условиях модернизации здравоохранения, направленной на повышение доступности и качества медико-социальной помощи, изучение медико-социальных аспектов формирования здоровья детей периода новорожденности является одной из актуальных проблем практической медицины, поскольку от нее во многом зависит здоровье нации. Актуальность рассматриваемой проблемы в целом подчеркивается обостряющейся экологической обстановкой, что в свою очередь приводит к необходимости изучения влияния генотоксических факторов в оценке репродуктивных потерь и определения максимально возможного потенциального отбора. По данным отечественной и зарубежной литературы, в последние годы отмечается стойкая тенденция к увеличению заболеваемости и смертности новорожденных. Ранняя неонатальная смертность (РНС) является значимой составляющей младенческой и перинатальной смертности и важным показателем качества акушерской и неонатальной помощи. Поиск путей эффективного снижения показателя РНС являются актуальной медико-социальной задачей [17]. Среди причин, обуславливающих рост заболеваемости и смертности новорожденных, большая часть дает лишь частичные объяснения, порой противоречащие друг другу [13, 24].

На протяжении последних 5-6 лет ежегодно 40% детей рождаются больными или заболевают в период новорожденности, не менее 9-10% детей рождаются недоношенными и с низкой массой тела. Показатель общей заболеваемости новорожденных относительно стабилизировался: за 10 лет он увеличился всего на 0,7%, достигнув в 2009 г. уровня 5536,9 на 10 000 детей, родившихся живыми. При этом наиболее заметно снизилась частота внутричерепных родовых травм и бактериального сепсиса. Увеличилась частота врожденных аномалий и очень значительно, более чем в 2 раза, возросла распространенность синдрома респираторных расстройств (с 1867 до 3894 на 10 000 родившихся живыми) [6].

Период новорождённости (или неонатальный период) – самый ответственный период в онтогенезе человека в связи с напряжённостью процессов перестройки организма для внеутробного существования [22].

Неблагоприятно протекающие беременность и роды оказывают часто более пагубное воздействие на нервную систему и психику человека, чем эндо- и экзогенные факторы в постнатальном периоде. Кроме того, существует закономерность, по которой ранние повреждения нервной системы имеют более тяжелые последствия для развития ребенка, чем поздние [5, 18].

Рост частоты перинатальных повреждений нервной системы возникает еще в утробе матери или во время родов. Частота таких повреждений достигает 80%. В большинстве случаев это легкие повреждения, в основном, проявляющиеся в первые месяцы жизни ребенка возбуждением, нарушением сна, изменением тонуса мышц. Известно, что у 10% новорождённых имеются грубые неврологические заболевания.



35-40% детей-инвалидов – это инвалиды вследствие перинатальных поражений нервной системы [2, 8]. Именно в этом периоде высокоэффективна первичная и вторичная профилактика очень многих хронических заболеваний человека, при этом первичная профилактика должна быть направлена на предупреждение заболевания у лиц группы риска и предотвращение у них иммунологической сенсibilизации, начиная с пренатального периода [23, 24].

Наибольшую значимость в становлении и развитии здоровья человека имеет семья: наследственность, микро- и макроэкологические условия, уклад, привычки, ценностные представления. Семья влияет на жизнь общества, ей принадлежит решающая роль в процессе воспроизводства самого человека, продолжении человеческого рода, на нее ложатся главные обязанности в воспитании детей, в физическом и духовном их развитии [15].

Современная демографическая и социально-экономическая ситуация в России требует совершенствования помощи беременным женщинам и новорожденным детям с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности, профилактики инвалидности детства. На первый план при этом выступают медико-организационные мероприятия, направленные на улучшение качества оказания помощи новорожденным и детям раннего возраста наиболее рациональным путем [12].

Реструктуризация в системе охраны здоровья материнства и детства привела к заметным сдвигам в состоянии здоровья беременных женщин и новорожденных детей [24]. При этом изучение репродуктивного здоровья матери, плода и новорожденного является одним из приоритетных направлений в деятельности системы здравоохранения Российской Федерации, как с практической, так и с научной точки зрения, особенно в новых социально-экономических условиях реформирования здравоохранения [14]. Для достижения максимального эффекта в сохранении здоровья детей, особенно в период новорожденности, обеспечены последовательность и этапность при оказании медицинской помощи, начиная с систематического наблюдения за состоянием здоровья беременной женщины в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) акушерско-гинекологического типа и заканчивая наблюдением за состоянием здоровья детей и подростков в ЛПУ педиатрического направления [10].

Внедрение широкого спектра методов пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний, оценка условий внутриутробного развития плода позволяют значительно снизить рождаемость детей с тяжелой патологией, часто не совместимой с жизнью. Разработка и эффективность внедрения новых методических подходов к профилактике и лечению перинатальной патологии плода новорожденного зависят от совместных усилий акушеров, педиатров, неонатологов, неврологов и других специалистов, практическая и научная деятельность которых связана с проблемами перинатальной медицины. Только на основе их тесного сотрудничества можно оптимизировать течение антенатального периода, адаптацию новорожденного к внеутробной жизни и улучшить показатели здоровья детей [11].

В основе прогноза формирования человека лежат исследования по определению закономерностей развития плода. При этом крайнюю обеспокоенность вызывает тот факт, что каждый 3-й ребенок уже с периода новорожденности имеет различные болезни и отклонения в состоянии здоровья. Заболеваемость новорожденных за 1998-2002 гг. увеличилось с 5037,1 до 5908,1 % на 10 000 родившихся живыми. В среднем каждый 10-й младенец рождается с пониженной и низкой массой тела. Серьезную озабоченность вызывают высокий уровень врожденных пороков развития (в 1998г. – 302,2, в 2002г. – 296,7 на 10 000 родившихся живыми) [4, 16].

В целях снижения заболеваемости и предупреждения развития осложнений при патологии сердечно-сосудистой системы у новорожденных чрезвычайно важна своевременная диагностика начавшейся острой и хронической гипоксии плода. При этом целесообразно использовать не только кардиомониторинговое наблюдение, но по возможности при появлении указаний на изменения сердечной деятельности плода проводить пробу Залинга (определение кислотно-основного состояния в капиллярной крови предлежащей части) [22].

Важна определенная последовательность в мерах вмешательства в цепочке беременность – роды – новорожденный – младенец, в частности, при беременности –

определение высокого и невысокого риска для матери и плода, у новорожденного ребенка – здоровый, недоразвитие, гипоксия, родовая травма, физические уродства и т. д. Важными аспектами являются: планирование семьи, образование, социальные меры, снижение общего риска; выявление случаев высокого риска и принятие соответствующих мер (индивидуальный риск); специальный уход и лечение; мониторинг, реанимация; служба здравоохранения, контроль за окружающей средой, экономическая помощь, реабилитация [1].

В связи с внедрением эффективных технологий первичной неонатальной реанимации неуклонно увеличивается выживаемость детей с тяжелыми формами поражений ЦНС, в том числе детей с экстремально низкой массой тела [9].

Внедрение высоких технологий порой приводит к отрицательным результатам, таким, как отвлечение средств, предназначенных для ухода за новорожденными, «накручивание» расходов, дегуманизация родов и уход за новорожденными. Расходы на высокие технологии могут способствовать значительному снижению смертности только в тех регионах, где большинство случаев неонатальных смертей обусловлено очень низкой массой тела при рождении или врожденными аномалиями [3].

Таким образом, главной особенностью формирования здоровья детей периода новорожденности на современном этапе является негативная тенденция, обусловленная уровнем здоровья матери, характером течения беременности и родов, особенностями адаптации в раннем неонатальном периоде. Проблема, связанная со здоровьем детей периода новорожденности, является общегосударственной и, используя комплекс знаний о факторах риска, можно создать на региональном уровне в области, городе, районе устойчиво функционирующую систему управления факторами риска и решить задачу по охране здоровья здоровых новорожденных и наметить комплекс мероприятий по реабилитации больных.

#### Список литературы

1. Абрамченко, В.В. Клиническая перинатология / В.В. Абрамченко, Н.П. Шабалов – Петрозаводск: «Интел Тек», 2004. – С 424.
2. Александрова, В.А. Перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия у детей в практике педиатра / В.А. Александрова, Е.А. Братова // Пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2010. – 70 с.
3. Базовая помощь новорожденному – международный опыт / под ред. Н.Н. Володина, Г.Т. Сухих; науч. ред. Е.Н. Байракина, И.И. Рюмина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
4. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности /А.А. Баранов [и др.]//Российский педиатрический журнал, 2005. – № 2. – С. 4-8.
5. Баранов, А.А. Реализация требований законодательства по предотвращению репродуктивных потерь – важная составляющая демографической политики государства /А.А. Баранов, Б.Т. Величковский, В.Р. Кучма //Российский педиатрический журнал – 2010. – № 5. – С. 4-7.
6. Баранов, А.А. Основные тенденции динамики состояния здоровья детей в Российской Федерации. Пути решения проблем /А.А. Баранов, А.Г. Ильин// Вестник Российской Академии медицинских наук – 2011. – № 6. – С. 12-18.
7. Баранов, А.А. Охрана здоровья детей в системе государственной политики /А.А. Баранов, Т.В. Яковлева, Ю.Е. Лапина// Вестник Российской Академии медицинских наук – 2011. – № 6. – С. 8-12.
8. Барашнев, Ю.И. «Зрение и слух у новорожденных». Диагностические скрининг-технологии./Ю.И. Барашнев, Л.П. Пономарева – М., «Триада-Х», 2008. – С. 11-14.
9. Бомбардинова, Е.П. Немедикаментозные методы восстановительного лечения новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы / Е.П. Бомбардинова, Г.В. Яцык, Р.С. Зайниддинова // Российский педиатрический журнал – 2011. – № 3. – С. 55-60.
10. Вербицкая, Л.И. Особенности детской смертности в республике Саха (Якутия) / Л.И. Вербицкая, Д.А. Чичахов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины – 2011. – № 1. – С.7-16.
11. Володин, Н.Н. Показатели здоровья новорожденных можно улучшить / Н.Н. Володин // Врач. – 2001. – № 6. – С. 44-45
12. Володин, Н.Н. Современная концепция организации перинатальной помощи в России / Н.Н. Володин, Е.Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т 5, № 6 – С. 19-22.



13. Гавриленко, О.Л. Состояние здоровья детского населения области и комплекс мероприятий, направленных на его улучшение / О.Л. Гавриленко, А.Ю. Попова, Е.В. Черныш // *Здравоохранение Российской Федерации* – 2008. – № 1. – С. 34-35.

14. Моделирование и прогнозирование перинатальной и младенческой смертности по медико-биологическим и социально-гигиеническим факторам риска. / В.П. Косолапов [и др.] – Воронеж: «Истоки», 2002. – С. 112.

15. Лучанинова, В.Н. Роль семьи в формировании здоровья детей / В.Н. Лучанинова // *Материалы конференции, посвященной 50-летию юбилею кафедры педиатрии* – М., 2010. – С. 66-69.

16. Эпидемиологические аспекты врождённых пороков развития плодов и новорождённых в Новокузнецке / В.И. Минина [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2008. – № 1. – Том 53. – С. 19-22.

17. Региональные аспекты ранней неонатальной смертности / И.И. Паленая [и др.] // *Акушерство и гинекология* – 2011. – №3. – С. 52-56.

18. Пальчик, А.Б. Токсические энцефалопатии новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 160.

19. Пахомов, С.В. Состояние здоровья новорожденных в районах Курской области с высокой пестицидной нагрузкой / С.В. Пахомов // *Педиатрия*. – 2006. – № 1. – С. 103-105.

20. Полунина, Н.В. Организация медицинской помощи в ante- и неонатальном периодах жизни. Авторские лекции по Педиатрии. / Н.В. Полунина, Е.И. Нестеренко – 2005. – Т. 2.

21. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / Под ред. акад. РАМН А.А. Баранова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – С. 104-114.

22. Савельева, Г.М. роль кесарева сечения в снижении перинатальной смертности и заболеваемости доношенных детей / Г.М. Савельева, О.А. Трофимова // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – № 4. – С. 20-23.

23. Современные принципы реабилитации в педиатрии / Под ред.: проф. Почивалова А.В., доц. Погореловой Е.И. – Воронеж, 2008. – С. 260.

24. Шабалов, Н.П. Неонатология в 2 томах. Том 1 / Н.П. Шабалов – Москва: МЕДпресс-информ. – 2006. – С. 7-27.

25. Яковлева, Т.В. Основные направления деятельности Всероссийской партии «Единая Россия» и Союза педиатров России в области охраны здоровья детей / Т.В. Яковлева, А.А. Баранов // *Российский педиатрический журнал* – 2010. – № 4. – С. 4-6.

## FORMATION OF CHILDREN'S HEALTH IN THE NEONATAL PERIOD AT PRESENT CONDITIONS

T.A. ROMANOVA  
E.V. PODSVIROVA

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: romanova@bsu.edu.ru**

The article gives information devoted to the problem of the child health forming during the neonatal period at present conditions.

There is a negative tendency in the newborn health condition caused by a health level of the mother, complications of current pregnancy and delivery, peculiarities of adaptation in early neonatal period.

Key words: children, newborn, health, period, pregnancy.

## РЕГРЕССИВНОЕ РАЗВИТИЕ СЕЛЬСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ОТДЕЛЬНЫХ ЦЕНТРАЛЬНЫХ РАЙОННЫХ БОЛЬНИЦ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

**А.В. КУРЦЕВ**

*Курский областной фонд  
обязательного медицинского  
страхования*

*e-mail: andron.vl@rambler.ru*

Активные процессы модернизации здравоохранения, развернутые в нашей стране в последние годы, требуют своевременного и адекватного реагирования в субъектах Российской Федерации. Наиболее сложной в сложившейся ситуации представляется реформа сельского здравоохранения. В статье на примере функционирования центральных районных больниц Курской области рассматриваются основные проблемы, приведшие к регрессивному развитию оказания медицинской помощи на селе и тормозящие модернизацию сельского здравоохранения. Вопросы демографии, нерациональное сокращение коечного фонда круглосуточных стационаров, наращивание объемов стационарной помощи при сокращении объемов амбулаторно-поликлинических услуг, падение уровня профилактической работы, старение кадров – все эти процессы подвергаются автором статьи достаточно подробному анализу. Выход из складывающейся ситуации автор видит в создании межрайонных круглосуточных стационаров и укреплении амбулаторно-поликлинического звена. В статье анализируются положительные аспекты данных реформ и указываются пути решения проблем, возникающих при реформировании круглосуточных стационаров центральных районных больниц.

Ключевые слова: реформа сельского здравоохранения; центральные районные больницы.

Основными направлениями развития сельского здравоохранения в советские годы считались: организация максимальной доступности медицинской (в том числе и специализированной) помощи для населения районов; наращивание мощности коечного фонда и обеспеченности медицинскими работниками стационарного и амбулаторно-поликлинического звеньев; развитие дорогостоящей сети лечебных учреждений в виде центральных районных и участковых больниц и врачебных амбулаторий. Девиз: «Все во имя человека, все на благо человека!» требовал не считаться с материальными затратами. Страницы центральной и местной прессы еженедельно пестрели рапортами об открытии новых отделений и клиник. Подстегиваемые принципом послеузловского распределения в районы ехали молодые кадры врачей и медицинских сестер [2].

Однако с наступлением девяностых годов XX века ситуация изменилась на диаметрально противоположную. Кризисные явления в стране привели к значительному снижению потоков бюджетного финансирования. Уже не строили, а в основном достраивали когда-то начатое, да и то такими медленными темпами, что стены некоторых будущих больниц успевали разрушиться, так и не увидев своих пациентов. Исчез принцип распределения молодых кадров, постепенно начали исчезать и сами кадры. Выживание районного и сельского здравоохранения обеспечивала практически одна система обязательного медицинского страхования, разрешавшая финансирование только пяти статей расходов. Прогресс сменился регрессом, который дал особенно интенсивный рост на благоприятной почве снижения численности населения [5].

Так, например, за период с 2001 по 2010 год население Дмитриевского района сократилось на 7,9 тысяч жителей (с 25,7 до 17,8 тысяч), Рыльского района – на 7,7 тысяч (с 45,2 до 37,5 тысяч), Льговского района – на 6,7 тысяч (с 43,6 до 36,9 тысяч).

При этом Министерством здравоохранения и социального развития РФ было признано наличие в стране неадекватного расширения коечного фонда и высокого уровня показателя нецелесообразной и непрофильной госпитализации [3].

Кроме того, внимание чиновников от экономики и медицины было обращено на следующий немаловажный момент: общепризнанным в мировом здравоохранении является тот факт, что медицинская помощь, оказываемая пациентам в круглосуточном стационаре, является наиболее затратным видом помощи.



В связи с изложенным органы управления здравоохранением Курской области наметили и претворили в жизнь программу адекватного трем вышеперечисленным факторам сокращения коечного фонда центральных районных больниц (далее ЦРБ). За период с 2001 по 2010 год в сельском здравоохранении, выполняющем программу обязательного медицинского страхования (далее ОМС), было сокращено 1 647 коек. Предпринятые меры привели к тому, что из 28 ЦРБ Курской области в пределах рентабельности круглосуточных стационаров (150 коек) осталось только три больницы: Львовская ЦРБ (174 койки), Рыльская (175 коек) и Щигровская ЦРБ (150 коек). Круглосуточный стационар Железнодорожной ЦРБ на начало 2010 года насчитывал всего лишь 28 коек, Курчатовской, Поньровской и Черемисиновской ЦРБ – по 48 коек, Большесолдатской, Тимской и Хомутовской ЦРБ – по 55-57 коек.

Сокращение коечного фонда ЦРБ привело к снижению возможности больниц зарабатывать средства в системе ОМС. При этом затраты на содержание самих ЦРБ практически не уменьшились. Главные врачи не желали идти на сокращение медицинского персонала. В результате во многих ЦРБ появились отделения-«призраки» на 4-9 коек с полным штатом тридцатикоечных отделений: 1,5-2 ставки врача, по 5,5-6,5 ставок среднего и младшего медицинского персонала. К началу 2010 года только в одной Глушковской ЦРБ избыточно содержалось 37 штатных должностей медицинских работников разного профиля. Не уменьшались выплаты за сложность и напряженность. В ЦРБ по-прежнему содержалось избыточное количество не обеспеченных работой заместителей главных врачей с достаточно высоким уровнем заработной платы: по 6 заместителей в Октябрьской ЦРБ (75 круглосуточных коек), Пристенской ЦРБ (86 коек), Рыльской ЦРБ (175 коек), Солнцевской ЦРБ (85 коек).

Выход из финансовых «ножниц» многие главные врачи увидели в перевыполнении плана объемов программы ОМС по оказанию медицинской помощи в круглосуточных стационарах. Так, план койко-дней за 2009 год в Солнцевской ЦРБ был выполнен на 113,3%, в Обоянской и Фатежской ЦРБ – на 106,7%. В целом из 28 центральных районных больниц Курской области в 2009 году 14 (50%) перевыполнили плановые объемы круглосуточной стационарной помощи по программе ОМС. В предыдущие годы количество стационаров, работавших с перевыполнением плана койко-дней, доходило до 100%.

При этом на хронически низком уровне практически во всех ЦРБ находились и находятся показатели амбулаторно-поликлинической помощи. За первое полугодие 2010 года только в Большесолдатской и Пристенской ЦРБ план объема посещений по программе ОМС выполнен на 104,7% и 107,4% соответственно. В целом по районам полугодовой показатель посещений выполнен лишь на 78,3% (в 2009 году – 83,4%). Но и здесь имеются свои «рекордсмены»: Корневская ЦРБ – 55,4%, Дмитриевская ЦРБ – 56,9%, Золотухинская ЦРБ – 58,5%. Экономические потери ЦРБ от невыполнения объемов амбулаторно-поликлинической помощи населению за первое полугодие 2010 года составили 51,1 млн. рублей. У «рекордсменов» упущенная выгода составила: Корневская ЦРБ – 3,3 млн. рублей, Дмитриевская ЦРБ – 2,8 млн. рублей, Золотухинская ЦРБ – 3,5 млн. рублей, что равноценно или превышает среднемесячную сумму, зарабатываемую всем объединением (стационар, дневной стационар, поликлиника) в течение месяца (т.е. можно сказать, что один месяц в году объединение полностью простаивало, не оказывая никакой медицинской помощи).

Помимо субъективных причин, выражающихся в неумении руководства ЦРБ ориентироваться в требованиях современных реалий, у подобных перекосов существует серьезная объективная причина. Это старение кадров и, как следствие, не укомплектованность амбулаторно-поликлинического звена [2]. Так, в той же Корневской ЦРБ средний возраст врачей составляет – 57! лет, в Дмитриевской ЦРБ – 56 лет, в Хомутовской ЦРБ – 55 лет. Самой «молодой» на этом фоне выглядит Пристенская ЦРБ, где средний возраст врачей составляет 46 лет. Очевидно, стареющие кадры не в состоянии обеспечить обслуживание вызовов, патронажи и профилактическую деятельность, работу в рамках дополнительной диспансеризации одновременно. Притока же молодежи в амбулаторно-поликлиническую службу ЦРБ в последние годы не наблюдается вовсе, что постепенно привело к не укомплектованности участкового звена на 30-50% [4].

Старение кадров и уменьшение нагрузки на медицинских работников в результате отрицательных демографических процессов в сельской местности приводит к самому страшному для населения – деградации медицинских навыков и практических знаний медработников. Следствием подобных процессов является резкое ухудшение качества оказываемой медицинской помощи, иногда смертельно опасное. Так, например, по данным экспертной оценки историй болезни за 2009 год нарушения при оказании медицинской помощи выявлялись в Хомутовской ЦРБ в 69% случаев, в Кореневской ЦРБ в 66%, в Глушковской и Дмитриевской ЦРБ в 63% случаев. Следовательно, в двух третях случаев обращения населения за медицинской помощью в данные лечебные учреждения последняя оказывалась некачественно и несвоевременно. И это не болезнь одной только Курской области [5, 6].

Таким образом, все вышеизложенное позволяет с полной уверенностью сказать, что сельское здравоохранение Курской области, как, впрочем, и многих похожих регионов Российской Федерации на протяжении последнего десятилетия развивается по регрессивному типу. Основными показателями данного процесса являются:

1. Демографические процессы, приводящие к снижению численности сельского населения в зоне обслуживания центральных районных больниц.
2. Уменьшение коечного фонда круглосуточных стационаров ЦРБ ниже уровня рентабельности.
3. Нарастание непродуктивных и нерациональных затрат на обеспечение жизнедеятельности ЦРБ.
4. Падение качества и ухудшение своевременности оказания медицинской помощи в сельской местности.
5. Экстенсивный путь развития оказания медицинской помощи населению, связанный с ростом дорогостоящих видов услуг (круглосуточный стационар) и снижением менее затратных форм деятельности (поликлиника).
6. Падение уровня профилактической работы среди населения в связи со значительной недоработкой амбулаторно-поликлинического звена ЦРБ.
7. Старение медицинских кадров при отсутствии притока молодых кадров, как следствие, не укомплектованность штатов ЦРБ и снижение качества обслуживания сельского населения [6].

Складывающаяся ситуация требует принятия неотложных мер, направленных на предотвращение окончательного развала сельского здравоохранения и улучшение качества оказания медицинских услуг в рамках полномочий центральных районных больниц и их подразделений. Одним из основных направлений противодействия регрессивным процессам призвано стать создание межрайонных круглосуточных стационаров для оказания первичной медицинской помощи [1, 2, 3, 4]. В состав подобных межрайонных ЦРБ должны входить полноценные отделения хирургического, терапевтического, педиатрического, акушерско-гинекологического профиля, инфекционного профиля. Такое укрупнение круглосуточных стационаров в сельской местности позволит:

1. Сократить нерациональное расходование средств, направляемых на реализацию программы ОМС, минимум до 10% от общих сумм финансирования [2].
2. Повысить рентабельность медицинской деятельности центральных районных больниц.
3. Обеспечить перераспределение высвобождающихся дееспособных квалифицированных кадров из стационарного звена в амбулаторно-поликлинические службы, что в свою очередь повысит уровень выполнения поликлинических объемов программы ОМС, качество и своевременность обслуживания населения, а также вернет сельскому здравоохранению утраченную профилактическую направленность.

Несомненно, следует учитывать, что создание межрайонных ЦРБ потребует решения ряда насущных вопросов:

1. Преодоление сопротивления реформам на всех уровнях участников процесса оказания медицинской помощи сельскому населению: администрация муниципальных образований, администрация ЦРБ, медицинские работники и, наконец, само население, которому первые три инстанции должны долго и кропотливо объяснять все преимущества модернизации, а не настраивать (как это происходит сейчас) население против реформ.



2. Проработка юридических аспектов объединения круглосуточных стационаров с передачей кадрового состава и оборудования из одной ЦРБ в другую.

3. Создание программы занятости высвобождающихся медицинских кадров.

4. Разработка схем транспортного сообщения, удобных для пациентов. Обеспечение жителей и медицинских работников, направляющихся в новые места работы и обслуживания необходимым общественным или медицинским транспортом.

5. Решение судьбы высвобождающихся зданий и сооружений.

И, тем не менее, несмотря на очевидные проблемы, только скорейшее принятие решения в пользу создания межрайонных ЦРБ способно предотвратить неуклонное сползание сельского здравоохранения в пропасть медицинского и финансового неблагополучия и окончательного развала.

### Список литературы

1. Друшляк, Н.А. Совершенствование организации медицинской помощи путем создания межтерриториальных медицинских объединений / Н.А. Друшляк // Медицина в Кузбассе. – 2008. - №6. – с. 48-49.

2. Каплунов, О.А. Действительно ли мы хотим качественной реформы здравоохранения и каковы возможные направления и схематичные пути ее реализации? / О.А. Каплунов // Менеджер здравоохранения. – 2007. - №7. – с. 4-12.

3. Концепция развития здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. // Письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ №7543-Пр от 15.12.2008.

4. Марданов, Р. Реформа для сельского врача / Р. Марданов // Российская газета. – №3385 от 21.01.2004.

5. Спесивцев, В.Н. Научное обоснование оптимизации функционирования здравоохранения сельского административного района / В.Н. Спесивцев // Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук. – Воронеж. – 2008. – с. 97.

6. Чавпецов, В.Ф. Анализ состояния качества медицинской помощи в условиях сельского здравоохранения по результатам разных исследований / В.Ф. Чавпецов, М.А. Карачевцева, С.М. Михайлов, К.Ю. Лакунин // Вестник ОМС. – 2000. - №2. – с. 8-19.

## REGRESSIVE DEVELOPMENT OF RURAL PUBLIC HEALTH CARE BY THE EXAMPLE OF SOME CENTRAL DISTRICT HOSPITALS OF KURSK REGION

Active processes of public health modernization, proceeding in this country for the last years, require timely and appropriate response in different constituent regions of the Russian Federation.

The reform of rural public health is the most difficult thing in this situation.

In this article by the example of functioning of central district hospitals of Kursk Region the main problems, leading to regressive development of rendering medical service in the country and barring modernization of rural public health, are considered. Such processes, as questions of demography, bed space irrational reduction of twenty-four-hour hospitals, increasing of hospital service under reduction of out-patient service, the fall in the prophylactic work level, ageing of personnel, are analyzed by the author of the article in full.

It is the author's opinion that the only way out of this situation is formation of inter-district twenty-four-hour hospitals and consolidation of out-patient service.

In the article some positive aspects of these reforms are analyzed and the ways of solving problems, taking place in reforming of twenty-four-hour central district hospitals, are pointed.

Key words: the reform of rural public health; central district hospitals.

A.V. KURTZEV

**Kursk Regional Fund  
of Compulsory Medical  
Insurance**

**e-mail: andron.vl@rambler.ru**



## АНАЛИЗ ДИНАМИКИ И СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ, РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

**И.Н. ВЕРЗИЛИНА**  
**М.И. ЧУРНОСОВ**  
**В.И. ЕВДОКИМОВ**  
**Т.А. РОМАНОВА**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: kongsk@ya.ru*

В статье изложены результаты анализа динамики и структуры заболеваемости новорожденных в Белгородской области за период с 2000-2008 гг. В структуре заболеваемости новорожденных преобладает гипоксия и асфиксия (46,92%), задержка внутриутробного развития плода (25,96%), недоношенность (13,83%) и врожденные аномалии развития (7,44%). Выявлено значимое изменение структуры общей заболеваемости новорожденных в 2005-2008 гг. в сравнении с 2000-2004 гг. Установлена значительная территориальная вариабельность заболеваемости новорожденных в 17 районах Белгородской области (3,13 раза).

Ключевые слова: динамика, структура заболеваемости новорожденных, кластерный анализ

**Ведение.** Кризисная демографическая обстановка, негативные тенденции состояния здоровья детского населения Российской Федерации, рост заболеваемости, инвалидности, смертности привлекает пристальное внимание исследователей в поиске путей решения этих проблем [1, 6]. Сегодня более 40% детей рождаются больными или заболевают в периоде новорожденности [5].

По данным различных исследователей в структуре заболеваемости новорожденных в РФ ведущие места занимают гипоксия и асфиксия плода, респираторные расстройства и врожденные аномалии развития [2, 3].

**Цель настоящего исследования.** Целью настоящего исследования явилось изучение динамики и структуры заболеваемости новорожденных в Белгородской области за период с 2000- 2008 гг.

**Материалы и методы.** Материалами для исследования послужили данные официальной отчетности (форма 32 -«Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам) акушерско-гинекологической службы департамента здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области за 2000-2008 гг. (9 лет).

Учитывались следующие патологические состояния новорожденных: гипоксия и асфиксия плода, врожденные аномалии развития, задержка внутриутробного развития плода, респираторные нарушения, недоношенность, врожденная пневмония.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica» и Microsoft Excel. В работе использован корреляционный и кластерный анализ, метод главных компонент.

**Результаты исследования.** Анализ общей заболеваемости новорожденных в Белгородской области за период 2000-2008 гг. показал, что в среднем она составляет 222,34 (на 1000 родившихся живыми). В структуре заболеваемости новорожденных наибольший удельный вес имеет внутриутробная гипоксия и асфиксия плода (46,92%), задержка внутриутробного развития плода (25,96%), недоношенность (13,83%). Следующие ранговые места занимают врожденные аномалии развития (7,44%), респираторные нарушения (4,90%) и врожденная пневмония (0,95%).

При изучении изменения общей заболеваемости новорожденных в Белгородской области за период с 2000 по 2008 годы выявлена ее неравномерная динамика. Минимальный уровень заболеваемости выявлен в 2008 году (109,47), тогда как, наибольшее ее значение отмечено в 2004г. (271,90 на 1000 родившихся живыми).

Установлено, что достоверные положительные коэффициенты корреляции Спирмена общая заболеваемость новорожденных имеет с гипоксией и асфиксией плода ( $\rho=0,917$ ,  $p=0,0005$ ) и недоношенностью ( $\rho=0,733$ ,  $p=0,002$ ). Таким образом, изме н-

чивость динамики заболеваемости новорожденных за изучаемый 9-ти летний период времени обусловлена распространенностью гипоксии и асфиксии плода и недоношенностью новорожденных.

Проведенный факторный анализ по методу главных компонент подтвердил полученные при корреляционном анализе результаты. Выявлены две значимые главные компоненты (табл. 1). Их суммарный вклад в общую дисперсию составляет 68,74%. Первая главная компонента, определяющая 40,39% общей дисперсии, имеет достоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи с общей заболеваемостью новорожденных ( $r=-0,957$ ), гипоксией и асфиксией плода ( $r=-0,892$ ) и недоношенностью новорожденных ( $r=-0,829$ ). Данную главную компоненту можно интерпретировать как «снижение заболеваемости новорожденных», т.е. с уменьшением частоты гипоксии и асфиксии плода и недоношенности будет снижаться и общая заболеваемость новорожденных. Вторая главная компонента, составляющая 28,35% общей дисперсии, определяется отрицательным влиянием распространенности задержки внутриутробного развития плода ( $r=-0,746$ ), а также положительным воздействием врожденных пороков развития ( $r=0,884$ ) и врожденной пневмонии новорожденных ( $r=0,784$ ).

Таблица 1

**Факторный анализ по методу главных компонент общей заболеваемости новорожденных с отдельными патологическими состояниями новорожденных за 2000-2008 гг.**

Отдельные патологические состояния новорожденных	ГК1	ГК2
Врожденные аномалии развития	-0,538	0,670
Внутриутробная гипоксия и асфиксия плода	-0,946	-0,037
Задержка внутриутробного развития плода	-0,732	-0,336
Респираторные нарушения	0,127	-0,714
Недоношенность	-0,614	-0,079
Врожденная пневмония	-0,807	0,014
Общая заболеваемость новорожденных	-0,979	-0,135
Дисперсия	3,725	1,099
%	53,20	15,69

На следующем этапе настоящего исследования проведено изучение динамики структуры заболеваемости новорожденных в Белгородской области за 2000-2008 годы с применением кластерного анализа. Для кластерного анализа использованы данные о частоте отдельных патологических состояний новорожденных за каждый год исследуемого 9-летнего периода. Выявлена дифференцировка 9-ти изученных лет (2000-2008гг.) по структуре заболеваемости новорожденных на два кластера (рис.1): первый кластер включает временной период 2000-2004 годы, что может свидетельствовать о сходстве структуры заболеваемости новорожденных Белгородской области в этот период времени. Второй кластер объединяет 2005-2008 годы, что также может указывать на общность структуры заболеваемости новорожденных в данный промежуток времени (рис.2).

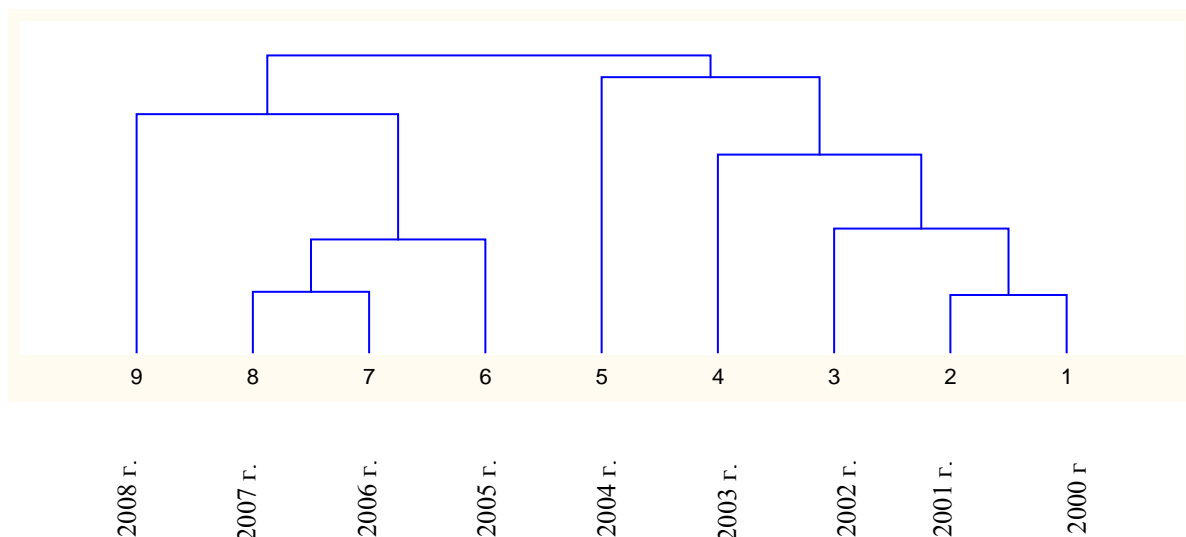


Рис. 1. Дендрограмма динамики структуры заболеваемости новорожденных в Белгородской области за 2000-2008 гг.

- |                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| 1. Алексеевский      | 10. Новооскольский  |
| 2. Валуйский         | 11. Прохоровский    |
| 3. Вейделевский      | 12. Ровеньской      |
| 4. Грайворонский     | 14. Старооскольский |
| 5. Губкинский        | 15. Чернянский      |
| 6. Корочанский       | 16. Шебекинский     |
| 7. Красногвардейский | 17. Яковлевский     |
| 8. Краснояружский    |                     |

В соответствии с этими данными, нами был проведен сравнительный анализ структуры заболеваемости новорожденных в Белгородской области за два временных периода (2000–2004 гг. и 2005–2008 гг.) (табл. 2). Выявлено значимое снижение общей заболеваемости новорожденных (с 245,76 до 222,34 на 1000 живорожденных,  $p < 0,001$ ), распространенности гипоксии и асфиксии плода (с 117,32 до 104,32 на 1000 живорожденных,  $p < 0,001$ ), и недоношенности новорожденных (с 39,40 до 30,74 на 1000 живорожденных,  $p < 0,001$ ) в 2005-2008 гг. в сравнении с 2000-2004 гг.

Исследование заболеваемости новорожденных в 17 сельских районах Белгородской области установило значительную вариабельность этого показателя: от 108,89 (на 1000 живорожденных) в Ровеньском районе до 217,63 (на 1000 живорожденных) в Губкинском районе. Таким образом, размах вариабельности заболеваемости новорожденных в Белгородской области составляет 3,13 раза ( $p < 0,001$ ).

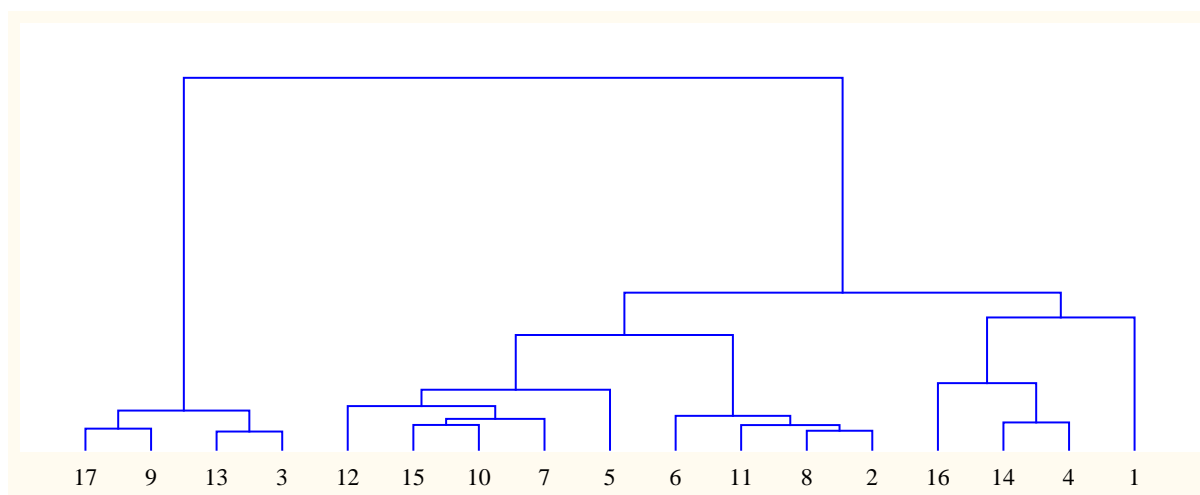
При помощи корреляционного анализа (рассчитывался ранговый коэффициент корреляции Спирмена) установлено, что вариабельность заболеваемости новорожденных в 17 районах Белгородской области определяется частотой гипоксии и асфиксии новорожденных ( $\rho = 0,860$ ,  $p = 0,000009$ ).

Анализ территориального варьирования структуры заболеваемости новорожденных в 17 сельских районах области, проведенный с помощью кластерного анализа, выявил две группы кластеров (рис. 2). В первый кластер входят четыре района Белгородской области (23,5%) от числа всех анализируемых районов:

Таблица 2

**Динамика заболеваемости новорожденных Белгородской области  
за 2000-2004 гг., 2005-2008 гг. (на 1000 живорожденных)**

Нозологические формы	2000-2004 гг.	2005-2008 гг.	Разница в число раз, (+/-)
Врожденные аномалии развития	19,00±1,14	16,55±0,96	-1,15 (p>0,05)
Внутриутробная гипоксия и асфиксия плода	117,32±1,78	104,32±1,72	-1,12 (p<0,001)
Задержка внутриутробного развития плода	56,89±1,25	57,72±1,96	+0,99 (p>0,05)
Респираторные нарушения	10,68±0,86	10,89±0,88	+0,98 (p>0,05)
Недоношенность	39,40±1,62	30,74±1,44	-1,28 (p<0,001)
Врожденная пневмония	2,47±0,41	2,12±0,38	-1,17(p>0,05)
Общая заболеваемость новорожденных	245,76±3,59	222,34±3,47	-1,11 (p<0,001)



*Рис. 2. Дендрограмма территориальной вариабельности структуры заболеваемости новорожденных в 17 районах Белгородской области*

- |                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| 1. Алексеевский      | 10. Новооскольский  |
| 2. Валуйский         | 11. Прохоровский    |
| 3. Вейделевский      | 12. Ракитянский     |
| 4. Волоконовский     | 13. Ровеньской      |
| 5. Грайворонский     | 14. Старооскольский |
| 6. Губкинский        | 15. Чернянский      |
| 7. Корочанский       | 16. Шебекинский     |
| 8. Красногвардейский | 17. Яковлевский     |
| 9. Краснояружский    |                     |

Ровеньской (частота заболеваемости новорожденных составляет 108,89 на 1000 живорожденных), Вейделевский (123,48), Яковлевский (130,90), Краснояружский (136,74). Общая заболеваемость новорожденных в этой группе колебалась от 108,89 до 136,74, при среднем значении -125,0 (на 1000 живорожденных). Второй кластер сформирован тринадцатью районами области (76,47% от числа всех районов) (205,25), Прохоровский (205,63), Губкинский (217,63), Корочанский (218,73), Чернянский (233,72), Шебекинский (243,64), Ракитянский (262,11), Новооскольский (264,17), Волоконовский

(288,70), Старооскольский (306,77), Грайворонский (307,27), Алексеевский (340,38). Заболеваемость новорожденных во втором кластере районов варьировала от 185,75 до 340,38 (среднее значение-252,29). Различия по частоте заболеваемости новорожденных между двумя группами районов статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

Изучение структуры заболеваемости новорожденных в двух группах районов (кластерах) Белгородской области установило следующее (табл. 3). Во-первых, в районах второй группы (с высокой заболеваемостью) по сравнению с районами первой группы (с низкой заболеваемостью) достоверно выше частота всех шести (100%) изученных патологических состояний новорожденных. Максимальные различия в частотах отмечены по гипоксии и асфиксии новорожденных (в 2,91 раза,  $p < 0,001$ ) и врожденной пневмонии (в 2,21 раза,  $p < 0,001$ ). Во-вторых, как в районах первой группы (с низкой заболеваемостью), так и в районах второй группы (с высокой заболеваемостью) первые три ранговых места занимают гипоксия и асфиксия новорожденных (33,89% и 48,90%, соответственно,  $p < 0,001$ ), задержка внутриутробного развития плода (31,94% и 25,05%,  $p < 0,001$ ), недоношенность новорожденных (14,98% и 13,65%,  $p < 0,001$ ).

Таблица 3

**Распространенность заболеваний у новорожденных в группах районов Белгородской области (на 1000 живорожденных)**

Нозологические формы	Группы сельских районов		Разница в число раз, (+/-)
	1 группа (с низкой заболеваемостью)	2 группа (с высокой заболеваемостью)	
Врожденные аномалии развития	13,84±0,97	17,39±1,09	+1,26 ( $p < 0,001$ )
Внутриутробная гипоксия и асфиксия плода	42,36±1,68	123,38±2,74	+2,91 ( $p < 0,001$ )
Задержка внутриутробного развития плода	39,93±1,63	63,20±2,03	+1,58 ( $p < 0,001$ )
Респираторные нарушения	9,05±0,79	11,46±0,89	+1,27 ( $p < 0,001$ )
Недоношенность	18,73±1,13	34,44±1,52	+1,10 ( $p < 0,001$ )
Врожденная пневмония	1,10±0,28	2,43±0,41	+2,21 ( $p < 0,001$ )
Общая заболеваемость новорожденных	125,00±2,76	252,29±3,62	+2,02 ( $p < 0,001$ )

**Выводы и обсуждение.** Таким образом, за период 2000-2008гг. общая заболеваемость новорожденных в Белгородской области в среднем составляет 222,34 (на 1000 родившихся живыми). В структуре заболеваемости новорожденных преобладает гипоксия и асфиксия (46,92%), задержка внутриутробного развития плода (25,96%), недоношенность (13,83%) и врожденные аномалии развития (7,44%). Выявлено значимое изменение структуры общей заболеваемости новорожденных в 2005-2008гг. в сравнении с 2000-2004гг. (снижение общей заболеваемости новорожденных, гипоксии и асфиксии плода и недоношенности). Установлена значительная территориальная вариабельность заболеваемости новорожденных в 17 районах Белгородской области (3,13 раза), которая обусловлена изменчивостью распространенности гипоксии и асфиксии плода. Проведено ранжирование районов области по уровню заболеваемости новорожденных на два кластера: четыре района с низкой заболеваемостью новорожденных (в среднем – 125,0 на 1000 родившихся живыми) и тринадцать районов с высокой заболеваемостью (в среднем - 252,29 на 1000 родившихся живыми). Наибольший удельный вес в структуре заболеваемости новорожденных в районах двух вышеуказанных кластеров (районов) имеет гипоксия и асфиксия новорожденных, задержка внутриутробного развития плода, недоношенность новорожденных. В районах с высоким уровнем заболеваемости новорожденных распространенность всех рассмотренных нозологических форм достоверно выше, чем в районах с низкой заболеваемостью.



Максимальные различия в частотах отмечены по гипоксии и асфиксии новорожденных и врожденной пневмонии.

При сравнительном анализе заболеваемости новорожденных в Белгородской области с данными по РФ [5] установлена более низкая общая заболеваемость новорожденных в Белгородской области (358,80 в РФ, 222,34 в Белгородской области, на 1000 живорожденных), врожденных аномалий развития (30,53 и 16,55, соответственно), внутриутробной гипоксии и асфиксии плода (159,15 и 104,32, соответственно), задержки внутриутробного развития плода (89,49 и 57,72, соответственно), респираторных нарушений (35,19 и 30,74, соответственно), недоношенности новорожденных (36,81 и 10,89, соответственно), врожденной пневмонии (7,53 и 2,12, соответственно) по сравнению со средними показателями по РФ.

#### Список литературы

1. Боклаженко, Е.В. Современные эпидемиологические характеристики заболеваемости беременных, рожениц и новорожденных. /Е.В. Боклаженко, Г.М. Бодиенкова, И.Б. Фоминых // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – №3. – С. 228-233.
2. Муцаева, З.Д. Здоровье новорожденных в регионе с высокой рождаемостью /З.Д. Муцаева // Журнал АГ-инфо. – №3. – 2006. – С. 13-17.
3. Бирюкова, Т.В. Клинико-эпидемиологические аспекты респираторного дистресс-синдрома у новорожденных по данным ММУЗ «Муниципальный перинатальный центр» г. Оренбурга /Т.В. Бирюкова и др. // Российский педиатрический журнал. – 2007. – №3. – С. 62-64.
4. Статистика здравоохранения: основные показатели деятельности службы охраны материнства и детства и методика их расчета (Основные показатели деятельности деятельности родильного дома) / Главная медицинская сестра. – №8. – 2008. – С. 12-18.
5. Суханова, Л.П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходный период /Л.П.Суханова // М., «Канон+Реабилитация».- 2006.- 272с.
6. Яцки, Г.В. Динамика показателей здоровья новорожденных детей на протяжении 21-летнего периода (январь 1985 г.-2005 г.) /Г.В. Яцкидр. // Российский педиатрический журнал.-2007.-№5.-С. 10-14.

#### THE ANALYSIS OF DYNAMICS AND STRUCTURE OF MORBIDITY OF NEWBORNS, CONGENITAL ANOMALIES OF DEVELOPMENT IN THE BELGOROD REGION

I.N. VERZILINA  
M.I. CHURNOSOV  
V.I. EVDOKIMOV  
T.A. ROMANOVA

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: kongsik@ya.ru**

In article results of the analysis of dynamics and structure of newborns morbidity in the Belgorod region from 2000 till 2008 are stated. In structure of morbidity of newborns prevailed hypoxia and asphyxia (46,92 %), fetal growth retardation (25,96 %), premature birth (13,83 %) and congenital anomalies of development (7,44 %). Significant change of structure of the general morbidity of newborns in 2005-2008 is revealed. In comparison with 2000-2004 considerable territorial variability of newborns morbidity in 17 areas of the Belgorod region (3,13 times) is established.

Key words: dynamics, structure, morbidity of newborns.

## ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЙОДОМ И НОВЫЙ СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ЙОДОДЕФИЦИТА У ДЕТЕЙ

**О.С. САБЛИНА**  
**Г.М. ФИЛАТОВА**  
**Л.В. ЛЕВЧУК**  
**Н.Е. САННИКОВА**  
**А.С. ГАВРИЛОВ**

*Уральская государственная  
медицинская академия,  
г. Екатеринбург*

*e-mail: oxydgen@yandex.ru*

Исследование посвящено проблеме профилактики йододефицита у детей дошкольного и младшего школьного возраста. В ходе работы было выявлено, что среди обследованных детей дошкольного возраста у 55,8% выявлена йодная недостаточность легкой степени, у 49,5% школьников – легкая, средней тяжести и тяжелая йодную недостаточность. Проведена оценка эффективности применения карамели с йодом в качестве профилактики развития дефицита йода. По окончании приема карамели с йодом получено достоверное увеличение медианы йодурии до 123,2 мкг/л у детей дошкольного возраста и до 132,3 мкг/л у детей школьного возраста ( $p < 0,05$ ). У детей достоверно улучшились показатели функции щитовидной железы в виде снижения уровня тиреотропного гормона, увеличения секреции тироксина. Частота выявления диффузных изменений щитовидной железы уменьшилась и составила 6,25% у дошкольников и 7,7% у младших школьников.

Ключевые слова: дефицит йода; карамель; йодурия.

В России риск развития йододефицитных заболеваний имеют 98 млн. человек [1], в том числе имеют зоб 2 % детей до 1 года, 20–30 % – дети 7–10 лет, 30–50 % – подростки, 30–50 % – беременные женщины [3]. Наиболее широко дефицит йода распространен в предгорных и горных местностях – Северный Кавказ, Урал, Алтай, Сибирское плато, Дальний Восток.

У ребенка в силу интенсивности процессов роста, метаболизма и развития, потребность в йоде особенно велика. В условиях йодного дефицита чаще регистрируются признаки вторичной иммунологической недостаточности (угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение уровней лизоцима, комплемента, дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета с нарушением процесса созревания Т-лимфоцитов, снижение антитоксического иммунитета). Нарушения иммунного ответа приводят к росту инфекционной заболеваемости. Степень выраженности йодного дефицита и возраст ребенка – факторы, влияющие на тяжесть повреждения головного мозга и уровень нарушений интеллектуальной сферы. При недостаточном потреблении йода беременной женщиной возрастает риск рождения ребенка с тяжелой умственной отсталостью – кретинизмом (неврологическим или микседематозным). От этого страдают слух, зрительная память, речь. В йододефицитных регионах у многих детей без классических признаков кретинизма наблюдается отставание в психомоторном развитии, развивается интеллектуальная недостаточность. Им тяжело учиться в школе, они плохо выполняют психомоторные тесты, при специальном неврологическом обследовании у них наблюдаются легкий спазм и ригидность мышц проксимальных отделов конечностей. Более чем у 80% детей, проживающих в районе умеренного йодного дефицита, выявляется нарушение познавательных функций у дошкольников на 15 – 44%, у школьников – на 9 – 38%; в большей степени страдают внимание, восприятие, тонкая моторика [4]. Таким образом, профилактика дефицита йода у детей является актуальной проблемой, особенно в уральском регионе.

**Методы исследования.** В работе были использованы методы клинического наблюдения за детьми, экспертной оценки первичной медицинской документации (форма № 026/у-2000 – «Медицинская карта ребенка»).

При обследовании детей были тщательно проанализированы данные анамнеза: течение беременности (наличие гестоза, угрозы невынашивания, эндокринной патологии, прием препаратов йода и витаминпрофилактика в период беременности.), родов, постнатального периода, показатели развития ребенка, наличие хронических заболеваний. Всем детям выполнена комплексная оценка здоровья по четырех групповой



системе. При объективном осмотре оценивался общий статус с выявлением признаков отклонений в физическом развитии, эндокринной патологии. В качестве показателей физического развития во все возрастные периоды были взяты масса и длина тела, окружность грудной клетки, которые определялись согласно требованиям методических рекомендаций [2].

Комплекс лабораторно-инструментальных исследований включал:

общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование, УЗИ органов брюшной полости и почек, оценку йодной обеспеченности детей дошкольного возраста – тиреоидный объем (пальпация и УЗИ), функция щитовидной железы (ТТГ, сТ3, сТ4, АТ-ТРО, ТАПБ), определение экскреции йода в моче.

Общий анализ крови проводился на гематологическом счетчике Adviva 120 Bayer. Ультразвуковое исследование щитовидной железы и органов брюшной полости - на аппарате SONOLINESIEMENSG50, уровень гормонов щитовидной железы - на анализаторе AbbotARCHITECTSystemci 8200 (США).

Исследование ренальной экскреции йода основано на его каталитическом действии, на процесс восстановления церия мышьяком (церий-арсенистый метод – реакция Сэнделла-Кольтхоффа) в разовой порции мочи. При получении данных проводилась сортировка с последовательностью от наибольшего к наименьшему значению. Устанавливалась медиана йодурии (мкг/л), то есть среднее значение ранжированных данных. В 2001 году ВОЗ разработала новые критерии для определения наличия и тяжести зубной эндемии в исследуемых регионах (табл.1).

Таблица 1

**Зубная эндемия. Индикаторы и критерии тяжести**

Критерий	Популяционная группа	Степени тяжести		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота зоба, %	Школьники	5,0 – 19,9	20,0-39,9	> 30,0
Медиана йодурии (мкг/л)	Школьники	50 - 99	20 - 49	< 20

В настоящее время экскреция йода с мочой рассматривается как основной эпидемиологический показатель, характеризующий йодную обеспеченность того или иного региона. Этот показатель является высокочувствительным, быстро реагирует на изменения в потреблении йода, и поэтому имеет важнейшее значение не только для оценки эпидемиологической ситуации, но и для осуществления контроля программ профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода. Снижение медианы йодурии ниже 100 мкг/л подтверждает йоддефицитный характер зубной эндемии.

Методы статистической обработки данных: Результаты лабораторных исследований в работе представлены в единицах международной системы (СИ) и обработаны методами вариационной статистики. Вычислялись: среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (с), средняя квадратичная ошибка среднего значения (m). При оценке достоверности различий (p) между признаками с нормальным распределением применялся коэффициент Стьюдента (t), а для признаков с непараметрическим – критерий Манна - Уитни и Вилкоксона. Для установления корреляционных взаимосвязей ряда показателей использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона (r). Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$  и менее. Статистическую обработку полученных данных проводили методами математической статистики на персональном компьютере Intel 845 AGPsetPentium 4 с использованием пакета программ MicrosoftExcel 2002, Statisticav.6.0.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате проведенных исследований было установлено, что только у 55,2% детей дошкольного возраста и 68,3% детей школьного возраста уровень физического развития по биологической зрелости соответствовал паспортному возрасту. Отставание в физическом развитии



выявлено у 8,6% дошкольников и 16,7% школьников. Дисгармоничный и резко дисгармоничный морфофункциональный статус имелся у 63,8 % детей дошкольного возраста и у 53,3% школьников. У 10,8 % девочек пубертатного возраста выявлена задержка формирования вторичных половых признаков.

При клиническом обследовании синдром хронической интоксикации в виде бледности, суборбитального цианоза выявлен у большинства детей дошкольного возраста (91,4%) и 81,7% школьников. Симптомы микронутриентной недостаточности отмечены у большинства обследованных детей.

По результатам общего анализа крови показатели красной крови (эритроциты, гемоглобин) были в пределах возрастной нормы. У 51,9% дошкольников и 61,5 % школьников обнаружен латентный дефицит железа, низкие значения среднего объёма эритроцита. Выявлена тенденция к снижению абсолютного числа лейкоцитов и моноцитов. Уровень лимфоцитов, в среднем, оказался на нижней границе нормы.

При распределении детей дошкольного возраста 81,1 % детей были отнесены к II группе здоровья, 18,9 % - к III группе. Среди школьников 36,7 % детей были отнесены к II группе здоровья, 63,3 % - к III группе. I группы здоровья не было выявлено.

Оценив уровень йодной обеспеченности у детей дошкольного возраста было установлено, что медиана йодурии составила 93,47 мкг/л. Показатель соответствовал сниженной йодной обеспеченности. У 55% дошкольников обнаружен йодный дефицит лёгкой степени. Медиана йодурии у школьников в целом составила 84,41 мкг/л, из них у детей младшего школьного возраста - 105,4 мкг/л. Среди обследованных детей школьного возраста 49,5% имели йодную недостаточность легкой, среднетяжелой и тяжелой степени, с возрастом выраженность дефицита йода углубляется ( $p < 0,001$ ), увеличивается тяжесть йодного дефицита. 62,4% старших и 43,7% младших школьников имеют недостаток йода ( $p < 0,05$ ).

Существует множество препаратов и витаминно-минеральных комплексов с йодом, которые чаще всего выпускают в виде таблеток и капсул. Это определяется прежде всего удобством применения представленных лекарственных форм, но у детей не вызывает интереса и многие отказываются их принимать. Таким образом, было предложено разработать лечебно-профилактическое средство в виде карамели с йодом. Данная лекарственная форма является оптимальной для применения в педиатрии, так как обладает приятным вкусом и привычна для детей. Однако недостатком карамели является то, что большая ее часть приходится на сахаросодержащие компоненты. В результате частого употребления возрастает инцидентность кариеса, нарушение функции поджелудочной железы. Оптимальный выход – замена сахара на сахарозаменители (изомальт) и подслащивающие вещества (стевиозид) в составе йодсодержащей карамели. В ходе представленной работы исследовали эффективность применения разработанной карамели с йодом для профилактики йододефицита у детей. Для этого все обследованные дети были разделены на 4 группы:

1 группа - 25 детей дошкольного возраста получали по 1 карамели (70 мкг йода) один раз в день утром после завтрака). Средний возраст детей составил –  $3,96 \pm 0,19$  года (от 3-х до 6 лет);

2 группа - 30 детей младшего школьного возраста по 2 карамели (140 мкг йода) один раз в день утром после завтрака. Средний возраст детей составил –  $6,9 \pm 0,27$  лет (от 6 до 8 лет);

3 группа - группа сравнения для дошкольников, ее составили 25 детей, сопоставимых по полу, возрасту с детьми 1 группы получали фармакологический препарат «Калий йодид» (Оболенское – фармацевтическое предприятие, Россия) в дозе 100 мкг ежедневно. Средний возраст детей составил  $4,2 \pm 0,26$  года (от 3-х до 6 лет);

4 группа - группа сравнения для школьников, ее составили 30 детей, сопоставимых по полу, возрасту с детьми 2 группы, не получали препараты йода и витаминно-минеральные комплексы с йодом. Средний возраст детей составил –  $6,8 \pm 0,37$  лет (от 6 до 8 лет).

Дети с удовольствием применяли лечебно-профилактические леденцы с йодом, у двух детей из 1 группы на 5-й день приема карамели появилась пятнисто-папулезная сыпь аллергического характера, в связи с чем, прием конфеты у этих детей был прекращен. Других побочных реакций зарегистрировано не было. Таким образом, частота побочных реакций составила 3,6% от всех пациентов, получающих карамель. Через



90 дней от начала приема карамели с йодом нами проведено объективное обследование 53-х детей с выявлением симптомов микронутриентной недостаточности, таких как сухость кожи, трофические нарушения со стороны ногтей и волос, фолликулярный гиперкератоз и т.д. В таблице 2 представлены эти симптомы до и после применения продукта у детей 1 и 2 групп (табл. 2).

Таблица 2

**Симптомы микронутриентной недостаточности у детей дошкольного и младшего школьного возраста на фоне приема карамели с йодом у детей 1 и 2 групп (%)**

Симптомы микронутриентной недостаточности	До приема карамели с йодом	Через 90 дней после приема карамели с йодом
	n=55 1	n=53 2
Повсеместная сухость кожи	45(81,8%)	19(35,8%)*
Сухость кожи верхних и нижних конечностей	51 (92,7%)	17(32,1%)*
Слоность и ломкость ногтей	36 (65,5%)	13(24,5%)*
Заусеницы в области околоногтевого валика	33 (60,0%)	12(22,6%)*
Сухость красной каймы губ	17 (30,9%)	18(33,9%)*
Экхимозы передней поверхности голени	26 (47,3%)	10(18,9%)*
Поперечная исчерченность ногтей	26 (57,8%)	16(30,2%)*
Тусклые и редкие волосы	42 (76,4%)	14(26,4%)*
Фолликулярный гиперкератоз кожи	29 (52,7%)	15(28,3%)*

Примечание:  $p_{1:2} < 0,05$

Поступление профилактических количеств йода в виде йодированной карамели привело к достоверному уменьшению симптомов микронутриентной недостаточности. Для сравнения эффективности приема карамели через 90 дней после использования йодированной карамели и йодида калия мы оценили признаки микронутриентного дефицита у детей разных групп (табл. 3, 4).

У детей 1 группы, получавших йодированную карамель, симптомы микронутриентной недостаточности достоверно не отличались от группы сравнения, которые получали калий йодид, что является одним из доказательств эффективности применения карамели с йодом и возможности использования данного продукта для профилактики йоддефицитных состояний. У детей 2 группы выявлены достоверные отличия от группы сравнения, не получавших препараты йода. Всем детям мы проводили оценку физического развития до и после приема карамели с йодом (табл. 3, 4).

Физическое развитие детей за время приема йодированной карамели, имело тенденцию к улучшению, за счет увеличения числа детей с опережением паспортного возраста и нормализации уровня физического развития, в основном за счет увеличения длины тела детей. Показатели физического развития детей группы сравнения, получавшие йодид калия статистически не отличались от группы, получавших йодированную карамель.

У детей младшего школьного возраста, получавших групповую профилактику йодированной карамелью, достоверно улучшились показатели физического развития, а в группе детей, не получавших йодной профилактики, физическое развитие не изменилось ( $p < 0,05$ ).

На фоне дотации йода в общем анализе крови достоверно увеличилось количество лейкоцитов, уменьшилось число нейтрофилов, не обнаружено признаков латентного дефицита железа.

Всем обследуемым детям было проведено копрологическое исследование, результаты которого показали улучшение показателей переваривания пищи, только 26,1% детей имеют признаки ферментативной недостаточности, характеризующиеся присутствием непереваренных мышечных волокон, нейтрального жира, жирных кислот, перевариваемой клетчатки и крахмала. Это является косвенным доказательством того, что йод и изомальт, который является основным компонентом лечебно-профилактической карамели, участвуют в нормализации процессов биоценоза в кишечнике.

Таблица 3

**Показатели физического развития детей дошкольного на фоне приема карамели с йодом (1 группа) по сравнению с группой сравнения (3 группа)**

Показатель	До приема йодированной карамели n=30 1	После приема карамели с йодом через 90 дней n=30 2	Группа сравнения (йодид калия) n=25 3	Группа сравнения через 90 дней n=25 4
Уровень биологической зрелости				
соответствует паспортному возрасту	20 (66,7%)	11 (36,7%)*	13 (52,0%)	10 (40%****
опережает паспортный возраст	4 (13,3%)	18 (60,0%)*	10 (40,0%)	15 (60%****
отстает от паспортного возраста	6 (20,0%)	1 (3,3%)	2 (8,0%)	-
по длине тела	6 (20,0%)	-	2 (8,0%)	-
Морфофункциональный статус				
гармоничный	14 (46,7%)	16 (53,3%)*	10 (40%)	13 (52%****
дисгармоничный	7 (23,3%)	8 (26,7%)	9 (36,0%)	6 (24%****
резко дисгармоничный	9 (30,0%)	6 (20,0%)*	6(24,0%)	6 (24,0%)

Примечание: \* p 1:2 < 0,05, \*\* p 1:3 < 0,05, \*\*\* p 2:4 < 0,05, \*\*\*\* p 3:4 < 0,05

Определив исходный уровень йодурии у детей 2 группы, установлено, что медиана йодурии составила 105,4мкг/л, через 90 дней приема карамели с йодом – 132,3 мкг/л. Медиана йодурии у детей контрольной 4 группы, которые не получали препаратов йода, составила до начала исследования – 103,5 мкг/л, а через 90 дней – 104,9 мкг/л. Таким образом через 3 месяца приема карамели с йодом получено достоверное увеличение медианы йодурии до 132,3 мкг/л у детей школьного возраста. В группе детей, не получавших йодной профилактики, медиана достоверно не изменилась (p>0,05).

Таблица 4

**Показатели физического развития детей младшего школьного возраста на фоне приема карамели с йодом (2 группа) по сравнению с группой сравнения (4 группа)**

Показатель	До приема йодированной карамели n=30 1	После приема карамели с йодом через 90 дней n=30 2	Группа сравнения (не получали препараты йода) n=30 3	Группа сравнения через 90 дней n=30 4
Уровень биологической зрелости				
соответствует паспортному возрасту	20 (66,7%)	10 (33,3%)*	21 (70,0%)	20 (66,7%)
опережает паспортный возраст	4 (13,3%)	17 (56,7%)*	5 (16,7%)	5 (16,7%)
отстает от паспортного возраста	6 (20,0%)	3 (10,0%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)
по длине тела	6 (20,0%)	-	4 (13,3%)	5 (16,7%)
Морфофункциональный статус				
гармоничный	14 (46,7%)	17 (56,7%)*	13 (43,3%)	13 (43,3%)
дисгармоничный	6 (20,0%)	7 (23,3%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)
резко дисгармоничный	10 (33,3%)	6 (20,0%)*	11 (36,7%)	11 (36,7%)

Примечание: \* p 1:2 < 0,05, \*\* p 1:3 < 0,05, \*\*\* p 2:4 < 0,05, \*\*\*\* p 3:4 < 0,05

Исследование гормонального статуса у детей 2 группы: до приема карамели – ТТГ (2,39±1,27 мМЕ/л), СТ4 (11,72±1,4 пмоль/л), после приема карамели – ТТГ (1,4±0,01 мМЕ/л), СТ4 (15,26±0,32 пмоль/л). Результаты контрольной 4 группы: ТТГ (2,43±0,15 мМЕ/л), СТ4 (13,6±0,56 пмоль/л), после приема карамели – ТТГ (2,64±0,08 мМЕ/л), СТ4 (14,3±0,49 пмоль/л). Через 90 дней на фоне приема йодированной карамели



(2 группа) достоверно улучшились показатели функции щитовидной железы у обследованных детей в виде снижения тиреотропного гормона, увеличения секреции тироксина. В группе сравнения гормональный профиль остался без изменений ( $p > 0,05$ ).

По данным ультразвукового исследования, в среднем, объем щитовидной железы составил  $4,33 \pm 0,9$  см<sup>3</sup> (норма до 5,7 см<sup>3</sup>), до проведения дотации объем =  $5,38 \pm 1,48$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). На фоне дотации йода в виде карамели объем щитовидной железы достоверно уменьшился. Диффузные изменения щитовидной железы выявлены у одного ребенка, что составило 7,7%, что достоверно ниже, чем до проведения дотации йода (14,3%).

Таким образом, использование лечебно-профилактической карамели, обогащенной йодом, открывает новые возможности в системе профилактики заболеваний, ассоциированных с дефицитом йода, зобом и гипотиреозом. В современных условиях можно активно формировать здоровье детей на основе применения полноценного питания, обеспечивающего ребенка во всех жизненно важных пищевых ингредиентах.

**Выводы.** В результате проведенных исследований нами установлено: большинство обследованных детей имеют симптомы микронутриентной недостаточности (дефицита витаминов и минералов) в виде двухцветности, симптома «грязных» коленей и локтей, поперечной исчерченности и ломкости ногтей, заусениц, фолликулярного гиперкератоза. Среди обследованных детей дошкольного возраста у 55,8% выявлена йодная недостаточность легкой степени, у 49,5% школьников – легкая, средней тяжести и тяжелая йодную недостаточность. На фоне дотации йода в виде карамели отмечено достоверное уменьшение симптомов микронутриентной недостаточности и улучшение показателей физического развития детей в детских учреждениях за счет увеличения длины тела детей.

По окончании приема карамели с йодом получено достоверное увеличение медианы йодурии до 123,2 мкг/л у детей дошкольного возраста и до 132,3 мкг/л у детей школьного возраста ( $p < 0,05$ ). Употребление карамели с йодом способствовало повышению йодной обеспеченности. У детей достоверно улучшились показатели функции щитовидной железы в виде снижения уровня тиреотропного гормона, увеличения секреции тироксина. Частота выявления диффузных изменений щитовидной железы уменьшилась и составила 6,25% у дошкольников и 7,7% у младших школьников.

#### Список литературы

1. Дедов, И.И. Йоддефицитные заболевания в РФ. Вестник РАМН / И.И. Дедов, Н.Ю. Свириденко // 2001; (6):3–12
2. Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет (Методические рекомендации) / Р.Т. Бабина [и др.] — Екатеринбург, 2001. — 83с.
3. Щеплягина, Л.А. Проблемы йодного дефицита / Л.А. Щеплягина // Рус. мед. журн. 1999; 7 (11). 523–527
4. Щеплягина, Л.А. Йод и интеллектуальное развитие ребенка / Л.А. Щеплягина, Н.Д. Макулова, О.И. Маслова // Рус. мед. журн. 2002; 10 (7): 358–363

## ESTIMATION OF IODINE PROVISION AND NEW METHOD OF CHILDREN'S IODINE DEFICIENCY PROPHYLAXIS

O.S. SABLINA  
G.M. FILATOVA  
L.V. LEVCHUK  
N.E. SANNIKOVA  
A.S. GAVRILOV

*Ural State Medical Academy,  
Yekaterinburg*

*e-mail: oxydgen@yandex.ru*

The research was devoted to the problem of prevention of iodine deficiency in children of preschool and early school age. During this work we have determined 55,8% preschool children to have mild iodine deficiency, but 49,5% children of early school age to light, moderate and severe iodine deficiency. The efficacy of lozenges with iodine in the iodine deficiency prevention was determined. At the end of the intake of lozenges with iodine significant increase in median urinary iodine to 123,2 mg / l in children of preschool age and up to 132,3 mg / l in children of school age ( $p < 0,05$ ) was obtained. In children indices of thyroid function have significantly improved such as lower levels of thyroid-stimulating hormone and the secretion of thyroxine increase. The detection rate of diffuse changes of the thyroid gland decreased and was estimated at the level of 6,25% (preschool children) and 7,7% (children of early school age).

Key words: iodine deficiency; lozenges; urinary iodine.

## МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В АМБУЛАТОРНО – ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

**И.В. СПИЧАК**  
**О.Г. ПАНКРАТОВА**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: Spichak@bsu.edu.ru*

Сформирован методический подход к оптимизации лекарственной помощи детям в амбулаторно – поликлинических учреждениях; предложена оригинальная методика многоаспектного матричного анализа; разработаны ассортиментные портфели лекарственных средств для лечения детей с отитом различной степени тяжести с учетом потребительских критериев.

Ключевые слова: лекарственная помощь, фармакоэкономические исследования, ассортиментные портфели, потребительские предпочтения, отит, амбулаторно – поликлинические учреждения.

При возникновении острых воспалительных заболеваний у ребёнка родители в первую очередь обращаются за медицинской и лекарственной помощью в амбулаторно-поликлиническое учреждение, в условиях которого качество и рациональность назначаемой терапии оказывают большое влияние на процесс излечения. Однако разнообразие ассортимента лекарственных средств, отсутствие формулярных списков препаратов для лечения многих нозологий у детей в поликлинических условиях, затрудняют оптимальный выбор терапии врачом [3].

Спецификой лекарственной помощи в поликлиническом секторе является необходимость «включенности» пациента в процесс лечения. Ведь именно он принимает решение о приобретении лекарств, выполнении всех рекомендаций врача при назначении препаратов, и самостоятельно выстраивает процесс фармакотерапии в домашних условиях. В связи с этим, пациент амбулаторно – поликлинического учреждения должен быть, с одной стороны, достаточно мотивированным в своих действиях, т.е. должен понимать и принимать процесс лечения; а с другой стороны, иметь экономические возможности его полноценной реализации.

Вместе с тем, согласно данным Всероссийского центра изучения общественного мнения, для 77% граждан расходы на покупку препаратов являются ощутимыми для бюджета: при этом, 58% оценивают их как существенные, а 19% вообще не могут позволить себе покупку необходимых лекарств [4]. Данная ситуация нередко приводит к тому, что пациенты не в состоянии приобрести дорогостоящий комплекс препаратов или, не понимая системности назначенного лечения, приобретают только 1-2 препарата по своему усмотрению, что, разумеется, негативно сказывается на процессе фармакотерапии.

Сказанное в полной мере относится к детям с инфекциями ЛОР-органов, которые в общей структуре заболеваемости занимают второе место, составляя 19% от всех болезней. По данным статистики частота отита колеблется в пределах 25-30% от общего числа ЛОР - заболеваний у детей, что указывает на его значительную распространенность [1,2].

В связи с вышеизложенным, актуальным является выявление проблем в оказании лекарственной помощи детям в амбулаторно – поликлинических учреждениях и формирование подходов к её совершенствованию.

**Целью исследования** является разработка методических подходов к оптимизации лекарственной помощи детям в амбулаторно – поликлинических учреждениях на примере пациентов с отитами.

**Объекты исследования.** 335 амбулаторных карт пациентов МУЗ «Детская городская поликлиника № 4» и МУЗ «Детская городская поликлиника № 3» г. Белгорода с диагнозом «отит» в возрасте от 7 до 17 лет за период с 2005 по 2010 гг.; 20 анкет социологического опроса врачей-отоларингологов; официальные источники информации о ЛС: «Государственный реестр лекарственных средств» (2005 - 2010 гг.); справочные издания «Энциклопедия лекарств: Регистр ЛС России» (2005 - 2010 гг.);



«Справочник Видаль» (2005 - 2010 гг.); Справочник Машковского М.Д. «Лекарственные средства» (2005 - 2010 гг.); прайс-листы ЗАО «СИА Интернейшнл-Белгород» г. Белгород и ЗАО ЦВ «Протек» г. Курск; программное обеспечение «Аналит фармация».

**Методы исследования.** Экономико-статистические (сравнения, группировки, ранжирования); социологические (анкетирование, экспертной оценки); маркетинговые; контент-анализ; фармакоэкономические методы (частотный, ABC-, экспертный анализы), графический метод.

На начальном этапе исследования обоснованы направления оптимизации лекарственной помощи детям в амбулаторно – поликлинических учреждениях (АПУ), основными из которых, на наш взгляд, являются: рационализация назначений лекарственных средств (ЛС) врачом посредством разработки ассортиментных портфелей с позиции высокой фармакотерапевтической эффективности и максимального соответствия потребительскими ожиданиями и возможностями; обеспечение вовлеченности пациента (его родителя) в процесс фармакотерапии путем создания доступных информационно – справочных материалов, в том числе фармакоэкономических карт заболевания; разработка программного обеспечения, способствующего созданию и корректировке ассортиментных портфелей ЛС для лечения различных нозологий в АПУ.

Для реализации обозначенных проблемных направлений разработан методический подход, включающий 10 этапов: социологическое исследование предпочтений родителей пациентов в выборе ЛС; формирование информационного массива ЛС, назначаемых АПУ; структурный анализ ассортимента ЛС; детальный внутригрупповой анализ; анализ ассортимента на соответствие потребительским критериям; сегментационный анализ; матричный анализ ассортимента ЛС; формирование ассортиментных портфелей ЛС для лечения отитов различной степени тяжести с учетом потребительских критериев; разработка программного обеспечения по созданию и корректировке ассортиментных портфелей ЛС в АПУ; разработка информационно – справочных материалов для пациентов АПУ.

На первом этапе исследования в ходе очного анкетирования 50 родителей пациентов с отитами выявлены основные потребительские предпочтения в назначении ЛС в АПУ: высокая терапевтическая эффективность и выраженное клиническое действие (37,0%); отсутствие или малое число побочных эффектов (26,0%); удобство применения лекарственных форм (ЛФ) для детей в домашних условиях (сиропа, капли, таблетки) (15,0%); доступная цена, как в приобретении одного ЛС, так и всего комплекса препаратов (15,0%); назначение современного или популярного лекарства (7,0%). В ходе сегментации респондентов по покупательской способности установлен верхний стоимостной предел приобретаемых ими фармакотерапевтических комплексов ЛС: до 500 руб. (33%); от 500 до 1000 руб. (45%); и свыше 1000 руб. (22%).

На втором этапе исследования в ходе контент – анализа 335 амбулаторных карт пациентов АПУ с диагнозом «средний отит» сформирован информационный массив ЛС, который представлен 40 торговыми наименованиями из 9 фармакологических групп (ФГ) и 183 условными единицами потребления.

На следующем этапе в соответствии с методическим подходом определены структуры ассортимента и потребления ЛС в АПУ для лечения отитов у детей. Установлено, что в структуре ассортимента ЛС преимущественную долю (75%) составляют 3 группы, занимающие в общем объеме потребления 74,9%. Это такие группы как: средства, действующие на респираторную систему (R) – 45,0% и 42,1%; противомикробные средства для системного применения (J) – 20,0% и 14,8%; дерматологические средства (D) – 10,0% и 18,0% соответственно. Группа «Прочие» в структуре ассортимента составляет 25,0%, потребления - 25,1%.

Вместе с тем, при проведении детального внутригруппового анализа выявлены нерациональные подходы в назначениях ЛС: распространенность полипрагмазии - назначение сразу нескольких ЛС из одной и той же фармакологической группы и, зачастую, в одинаковой ЛФ; отсутствие указания курса лечения и дозировки ЛС; нецелесообразность назначения некоторых ЛФ (например, инъекционных) для применения в амбулаторных условиях; нерациональность назначения ЛС с учетом физиологических особенностей детского организма и его возраста, а также выраженности побочных эффектов (например, назначение Эритромицина, Линкомицина и т.д.) и др.

На следующем этапе проведен анализ назначаемых ЛС в АПУ на соответствие потребительским критериям, выявленным ранее в ходе социологического исследования. Установлено, что около 60% назначаемых детям ЛС соответствует желаемым характеристикам. Однако, у более 40% препаратов наблюдается несоответствие по следующим показателям: терапевтическая эффективность - 12%; отсутствие или малое число побочных эффектов у ЛС - 10%; удобство применения ЛФ в домашних условиях - 9%; доступность ЛС для людей с различными экономическими возможностями - 8%.

Далее в соответствии с методическим подходом осуществлен сегментационный анализ ассортимента ЛС с помощью частотного, ABC – и VEN - анализов.

В ходе ABC - анализа ассортимента ЛС по частоте назначения определено, что препараты с высокой частотой назначения составляют 22,5% с *Kn* от 4,78 до 7,64: является Диоксидин, Отипакс, Димексид, Виброцил и др. Группу ЛС со средней частотой назначения (32,5% ассортимента ЛС с *Kn* от 1,43 до 4,3) формируют такие препараты, как Аугментин, Фарингосепт, Парацетамол и др. Данные группы препаратов формируют как новые, современные препараты, так и ЛС, давно зарекомендовавшие себя положительно в терапии ЛОР – заболеваний. В группу редконазначаемых ЛС (32,5%) с *Kn* менее 0,48 входят следующие препараты: Мезатон, Линкомицин, Фурацилин и др.

ABC - анализ ассортимента ЛС по денежным затратам на курс лечения позволил определить, что большинство назначаемых препаратов имеют среднюю стоимость (до 1000 руб.) - 37,5%, малозатратные ЛС (до 500 руб.) составляют 32,5%; дорогостоящие препараты (более 1000 руб.) занимают 30% врачебных назначений. Обращает на себя внимание факт приверженности врачей к назначению дорогостоящих препаратов, что многократно увеличивает стоимость проводимой фармакотерапии ввиду необходимости приобретения не одного ЛС, а комплекса препаратов.

На следующем этапе проведена экспертиза ЛС, рекомендуемых для лечения отита у детей в АПУ, на основе VEN – анализа, путем поэтапной реализации 4-х основных этапов: разработка экспертной анкеты, формирование группы экспертов, проведение экспертизы, обработка анкетных данных.

Основными задачами экспертизы явились: выявление ФГ ЛС, формирующих фармакотерапевтический комплекс препаратов для лечения отита различной степени тяжести; оценка препаратов, установленных ФГ, с точки зрения их фармакотерапевтической эффективности, а также соответствия потребительским критериям.

При формировании ассортиментного перечня ЛС для анкет учитывались результаты ABC – анализа (препараты группы А и В), частотного анализа (*Kn* более 1%), препараты, рекомендованные официальными источниками литературы: «Российский национальный педиатрический формуляр» (2010 г.), Стандарт медицинской помощи больным средним отитом (приказ №292 от 29.11.2004), Стандарт медицинской помощи больным гнойным и неуточненным средним отитом (приказ №314 от 24.04.2006); а также новые ЛС, включенные в Государственный реестр ЛС (2010 г.) и Регистр ЛС России (2010 г.). Таким образом, в анкету вошло 47 наименований ЛС из 8 ФГ.

На следующем этапе осуществлено формирование группы экспертов, которую составили 17 высококомпетентных врачей отоларингологов детских городских поликлиник г. Белгорода и 8 ЛОР – специалистов, рекомендованных Департаментом здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области (средний коэффициент компетентности экспертов 0,92).

В основу экспертизы ассортимента ЛС положен методический подход с учетом следующих положений: фармакотерапевтический комплекс ЛС должен включать препараты направленного действия, охватывать все патогенетические звенья заболевания и отвечать требованиям рациональности; выбор эффективной фармакотерапии должен осуществляться с учетом степени тяжести заболевания; рекомендованные ЛС должны быть разрешены для использования в детской практике; обладать рациональностью по показателю «фармакотерапевтическая эффективность - цена»; а также оптимально соответствовать потребительским критериям (удобство применения ЛФ, дозировка препарата, кратность приема и т.д.).



В ходе экспертизы выявлены ФГ препаратов, необходимых для включения в фармакотерапевтические комплексы для лечения отита легкой, тяжелой негноной и тяжелой гнойной степени тяжести. Так, в частности, по рекомендациям специалистов, комплекс ЛС для лечения отита тяжелой негноной степени тяжести включает следующие ФГ согласно АТХ – классификации: средства, применяемые при заболеваниях полости носа (R01); препараты, применяемые в отологии (S02); противомикробные средства для системного применения (J01); средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм (A07 - противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты); антигистаминные средства для системного применения (R06).

Далее проведена экспертная оценка рациональности назначения ЛС и их степени соответствия потребительским критериям в ценовых категориях (до 100 руб.; от 100 до 300 руб.; более 300 руб.). Анализ ассортимента ЛС проводился высококвалифицированными врачами – экспертами согласно следующей классификации: *обязательные* препараты (*O-obligatory*), абсолютно показанные для лечения детей данной нозологии и оптимальные по фармакотерапевтической эффективности и потребительским характеристикам; *важные ЛС (I-important)*, применение является возможным, но не обязательным, препараты замены, в случае отсутствия или невозможности назначения обязательных ЛС; *второстепенные ЛС (S-secondary)*, применение которых при данном заболевании не показано; а также возникают трудности использования ЛФ в домашних условиях.

Так, в группу обязательных ЛС («О») для лечения тяжелой негноной степени тяжести отита с высокой «средневзвешенной» оценкой 1,5-1,9 вошли 18 препаратов (56,25%): Отривин, Отинум, Бифидумбактерин, Аугментин и др. Как правило, данная группа ЛС абсолютно или частично соответствует потребительским критериям (73%).

Группу важных ЛС («I»), которые могут быть рекомендованы в качестве препаратов замены, со «средневзвешенной» оценкой 0,8 - 1,3 формируют 10 ЛС (31,25%): Називин, Сумамед, Супрастин и др. Соответствие потребительским критериям составляет 50%.

Группу второстепенных ЛС («S» - 12,5%) со «средневзвешенной» оценкой менее 0,8 формируют препараты с низкими показателями соответствия потребительским критериям (20%). Поэтому целесообразным является исключение указанных препаратов из перечня ЛС (Тавегил, Софрадекс, Длянос, Санорин).

Далее нами предложена оригинальная методика многоаспектного матричного анализа, позволяющего оценить и позиционировать ЛС в ходе фармакоэкономического исследования в многомерной аналитической матрице и получить рекомендации относительно включения его в АПУ ЛС для лечения определенной нозологии в АПУ.

В основе методики - распределение ЛС по ячейкам многомерной матрицы в зависимости от 5 фармакоэкономических и потребительских показателей: фармакотерапевтическая эффективность, степень соответствия потребительским критериям, цена, стоимость ЛС на курс лечения, частота назначения.

Таким образом, в соответствии с методическим подходом осуществлено построение многомерной матрицы, где по горизонтали отражены результаты экспертного анализа с указанием основных ЛС («О») и препаратов замены («I»); по вертикали – интегрированные результаты АВС – анализа по частоте назначения и затратам на курс лечения с проецированием высокзатратных, средnezатратных, малозатратных ЛС с высокой и средней частотами назначения, а по диагонали – степень соответствия ЛС потребительским критериям (высокий, средний, низкий).

Далее на пересечении ранее полученных результатов осуществляется внесение соответствующих препаратов. Таким образом, формируются 6 ячеек с соответствующими условными наименованиями (рис.1).



Степень соответствия потребительским критериям		Результаты экспертного анализа	
		Основные ЛС Группа «О» ЛИДЕРЫ	Препараты замены Группа «I» ПОСЛЕДОВАТЕЛИ
Результаты АВС- и частотного анализов	Группа высоко- затратных ЛС с высокой и средней частотой назна- чения  ЗОЛОТЫЕ	Отривин Отипакс Аугментин Линекс Кларитин	Виброцил Ксимелин Ринофлуимуцил Амоксиклав Флемоклав Соллютаб Супракс Азитромицин Сумамед Азивок Аципол Лактобактерин Бификол
	Группа средне- затратных ЛС с высокой и средней частотой назначения  СЕРЕБРЯНЫЕ	Називин Отинум Флемоксин Соллютаб Бифидумбактерин Супрастин	Тизин Амоксициллин
	Группа низко- затратных ЛС с высокой и средней частотой назначе- ния  БРОНЗОВЫЕ	Риностоп Цефалексин Лоратадин	Ринонорм

Рис.1. Многомерная матрица многоаспектного анализа ассортиментного перечня ЛС для лечения отита тяжелой негнойной степени тяжести у детей в АПУ

Затем в соответствии с ранее выявленными ФГ в каждой ценовой группе ЛС определены ведущие ЛС, получившие наивысшие «средневзвешенные оценки» и максимально соответствующие потребительским критериям (группа «Лидеры»). Эти препараты в последующем представлены, как основные ЛС фармакотерапевтического комплекса. Остальные препараты с невысокими значениями «средневзвешенных» оценок и неполным соответствием потребительским критериям отнесены в категорию замены (группа «Последователи»).

Заключительный этап формирования ассортиментных портфелей заключается в группировке препаратов по ФГ с указанием основных ЛС и препаратов замены в трех ценовых сегментах (до 500 руб., до 1000 руб., свыше 1000 руб.) для лечения легкой, тяжелой негнойной и тяжелой гнойной степени тяжести отита.

Ассортиментные портфели ЛС представляют с отражением следующей информации: ФГ, МНН и ТН ЛС, форма выпуска, условия отпуска из аптеки (рецептурный / безрецептурный отпуск), количество препаратов на курс лечения, средняя розничная

цена и ориентировочная стоимость курса лечения. Сформированные ассортиментные портфели обладают высокой фармакотерапевтической эффективностью и отличаются друг от друга по стоимости и потребительским характеристикам (длительность курса лечения, удобство применения ЛФ в домашних условиях у детей, степень новизны препарата и др.).

Далее осуществлена разработка программного обеспечения, позволяющего автоматизировать процесс проведения многоаспектного матричного анализа по разработке ассортиментных портфелей в условиях АПУ.

На заключительном этапе разработаны информационные фармакоэкономические карты заболеваний для пациентов АПУ, способствующие возможности участия родителя в выборе доступной комбинации препаратов, а также пониманию комплексности фармакотерапии и важности приобретения всех назначенных ЛС.

Таким образом, в результате исследования разработан методический подход по оптимизации лекарственной помощи детям в АПУ; сформировано 9 ассортиментных портфелей ЛС для лечения детей с отитом различной степени тяжести в АПУ, оптимальных с точки зрения фармакотерапевтических и потребительских требований; разработаны фармакоэкономические карты заболеваний для родителей пациентов АПУ. Разработанные элементы лекарственной помощи детям в АПУ позволяют: облегчить работу врача посредством автоматизации процесса выбора ЛС; оптимизировать назначение ЛС детям в АПУ; обеспечить вовлеченность пациентов (их родителей) в процесс выбора фармакотерапевтического комплекса ЛС и, как следствие, обеспечить удовлетворенность потребителя услуг медицинского учреждения.

#### Список литературы

1. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, А.Г. Ильин // Российский педиатрический журнал. – 2005. - № 2. – С. 4-8.
2. Белоусов, Ю.Б. Фармакоэкономика лечения инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях / Ю.Б.Белоусов, С.С.Шмат, Т.Г.Селёвина, О.В.Ефременкова // Пульмонология.-2000.-№ 2.-С. 77-79.
3. Геллер, Л.Н. Фармакоэкономические аспекты антибиотикопрофилактики в оториноларингологии / Л.Н.Геллер, О.Г.Садриева // Фармация.-2008.-№ 2.-С. 26-28.
4. Качество медицинской помощи и медицинское оборудование [электронный ресурс] // Фонд Общественного Мнения Опрос населения – Режим доступа: [http://bd.fom.ru/report/cat/home\\_fam/healthca/med\\_ins/ddo62125](http://bd.fom.ru/report/cat/home_fam/healthca/med_ins/ddo62125), свободный. – Загл. с экрана. – 01.06.2010.

## THE METHODOLOGICAL APPROACH OF PHARMACEUTICAL HELP OPTIMIZATION IN CHILDREN OUT-PATIENT CLINICS

I.V. SPICHAK  
O.G. PANKRATOVA

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: [Spichak@bsu.edu.ru](mailto:Spichak@bsu.edu.ru)**

In our work we devised methods of optimization pharmaceutical help for children in polyclinics; we worked out the original methodological approach of multifaceted matrix analysis; we developed the assortment bags of remedy for treatment children's otitis with different severity level, preferable for out-patient clinics.

Key words: pharmaceutical help, pharmacoeconomic researches, assortment bags, preference patients, otitis, polyclinic.

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**С.И. ВЕДИЦЕВ**<sup>1</sup>

**Э.М. ОСМАНОВ**<sup>1</sup>

**Е.В. ЖЕРНАКОВ**<sup>2</sup>

**А.С. ПЫШКИНА**<sup>1</sup>

**У.В. ЖАБИНА**<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> Тамбовский государственный  
университет  
имени Р.Г. Державина

<sup>2)</sup> Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет

*e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru*

Невынашивание беременности (НБ) - проблема, значение которой не только не уменьшается со временем, но, пожалуй, даже возрастает. В настоящее время, по официальным данным, в России женщины составляют 53% населения. Из них только 45,7% (36 млн.) находятся в репродуктивном возрасте. Причем поскольку под репродуктивным статистики понимают возрастную диапозон от 15 до 49 лет, реальное число женщин, находящихся в активном репродуктивном возрасте, значительно меньше. В условиях низкой рождаемости положительный исход каждой беременности — важнейшая задача, как для акушеров-гинекологов, так и неонатологов

Ключевые слова: беременность, своевременные роды, преждевременные роды, акушерско-гинекологическая помощь, материнская смертность.

Существенная роль в сохранении и укреплении здоровья населения принадлежит охране материнства и детства как системе государственных, медицинских и общественных мероприятий, направленных на охрану здоровья матерей и детей, а также обеспечение выполнения важнейшей социальной функции женщины - рождения и воспитания ребенка.

В условиях политических, социальных и экономических изменений в России, ухудшения качества жизни, социальной напряженности, снижения жизненного уровня населения, женщины в период беременности и родов становятся одной из наиболее уязвимых групп населения. Снижение показателей рождаемости идет параллельно с ухудшением состояния здоровья беременных. Это приводит к тому, что сегодня меньше половины родов - нормальные. Ежегодно в мире от осложнений беременности и родов умирают около 536 тыс. женщин. Среднемировой показатель материнской смертности составляет 400 случаев на 100 тыс. живорожденных, варьируясь от 9 в развитых странах до 450 в развивающихся [1, 6, 15]. Отмечается рост заболеваемости беременных анемиями, болезнями системы кровообращения, болезнями мочеполовой системы, поздним гестозом [2,8,18]. Это свидетельствует о том, что широкое распространение в последние годы гинекологической и соматической патологии среди женщин фертильного возраста приводит к повышению частоты осложнений беременности и родов, различных нарушений репродуктивного здоровья [2,8,18].

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает невынашивание беременности, частота которого составляет 20%, а по некоторым данным — 30%, т. е. практически теряется каждая 4-я беременность, и не имеет тенденции к снижению, несмотря на многочисленные и высокоэффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы. Полагают, что в статистику не входит большое количество очень ранних и субклинически протекающих выкидышей [1, 2, 4, 10, 13, 14].

Невынашивание беременности — самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель, считая с первого дня последней менструации. Прерывание беременности в сроки 28-37 недель называют преждевременными родами. Частота их составляет 6-10%. Наличие одних преждевременных родов увеличивает их риск при последующей беременности в 4 раза, двух преждевременных родов — в 6 раз. Большинство специалистов, занимающихся проблемой невынашивания, в настоящее время приходят к выводу о том, что достаточно двух последовательных выкидышей, чтобы отнести супружескую пару к категории привычной потери беременности с последующим обязательным обследованием и проведением комплекса мер по подготовке к беременности [5, 7, 12, 13, 16].

На частоту вынашивания беременности оказывает влияние достаточно большое количество различных факторов: иммунологические, нейроэндокринные,



экстрагенитальные, инфекционные, тромбофилические, хромосомные аномалии, осложнения, связанные с беременностью, патология матки и социально обусловленные [1, 5, 9, 11, 17]. Хронические воспалительные заболевания придатков матки не менее чем у 25-31% женщин протекают с гормональной недостаточностью яичников. Инфекционно-воспалительные заболевания гениталий способствуют возникновению не только преждевременных родов, но и других осложнений беременности и родов: аномалий родовой деятельности, несвоевременного излития околоплодных вод, внутриутробного инфицирования. Инфицирование плодного пузыря при неспецифических вагинитах, бактериальном вагинозе, вагинальном кандидозе и других инфекциях приводит к его преждевременному разрыву, что является одним из наиболее частых осложнений преждевременных родов [4, 5, 12, 14]. Медико-социальная значимость преждевременных родов обусловлена относительно высокими репродуктивными потерями [15, 17, 20].

Неблагоприятная ситуация в сфере репродуктивного здоровья населения требует разработки и реализации комплексных мер по профилактике его нарушений, что невозможно без углубленного медико-социального исследования проблемы (Е.И.Клещенко, 2006; Т.Ю. Филиппова, 2006). При этом весьма актуальной является проблема предупреждения невынашивания беременности.

**Цель исследования** – изучить медико-социальную характеристику женщин с невынашиванием беременности на региональном уровне.

Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в области осуществляется 9 женскими консультациями, 26 акушерско-гинекологическими кабинетами, 2 Центрами планирования семьи, 1 медико-генетической консультацией, 518 ФАПами. Стационарная помощь роженицам и родильницам оказывается в 14 акушерских отделениях, 2 из которых расположены в типовом здании, а остальные в приспособленных зданиях, и в 28 гинекологических отделениях. Интенсивная помощь беременным и родильницам осуществляется в общей реанимации.

В целом общее число акушерско-гинекологических коек уменьшилось за 3 года на 8%, число коек для производства аборт - на 25%. В структуре акушерских коек на 2% возросла доля коек патологии беременности. Число беременных женщин, поступивших под наблюдение в женские консультации области до 12 недель, увеличилось за 3 года на 10%.

**Материал и методы исследования.** Под нашим наблюдением находились 57 беременных с угрозой прерывания беременности в сроках гестации от 18 до 31 нед., возраст которых колебался от 22 до 36 лет. Средний возраст составил  $29,0 \pm 0,8$  года. Возраст менархе у находившихся под наблюдением беременных варьировал от 11 до 15 лет ( $13,0 \pm 0,3$  года). Продолжительность менструального цикла колебалась от 29 до 80 дней.

В соответствии с программой исследования использовался комплекс методов: социально-гигиенические, социологические, выкопировка данных из учетно-отчетной медицинской документации, математико-статистические.

Специально разработанная анкета включала вопросы, касающиеся паспортных данных, места и условий работы, жилищных и материальных условий жизни женщины. Изучались наличие вредных привычек, характер отношений в семье, особенности репродуктивного и контрацептивного поведения. Учитывалось наличие гинекологических заболеваний, оперативных вмешательств, а также инфекций, передающихся половым путем. Изучали характер менструальной (возраст менархе, особенности менструального цикла и его нарушения) и репродуктивной функции (число беременностей, их течение, исход). Материалы анкетирования дополнялись сведениями, полученными из медицинской документации.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 6.0, Microsoft Excel). Анализировались среднее арифметическое ( $M$ ), ошибка среднего арифметического ( $m$ ), частота ( $M \pm m, \%$ ). Вероятность ошибки оценивали по критерию Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Медико-социальный портрет больных с невынашиванием беременности в нашем исследовании был представлен

следующим образом: превышение числа женщин в возрасте 30 лет и старше, (31,8%), преобладание числа незамужних женщин и состоящих в гражданском браке (26,5%), преобладание лиц с массой тела менее 60 кг (39,6%) и ростом 153-166 см (54,8%), оценивающих состояние своего здоровья как «неудовлетворительное» (21,4%), с наличием альгодисменореи (48,6%), имевших заболевания до беременности (32,2%), во время беременности (55,7%), а также осложнения беременности (50,3%), среди которых ведущее место занимала «угроза прерывания» (54,1%), число госпитализированных во время беременности составило 61,4%. Среди сельских жительниц наиболее распространенной гинекологической патологией в анамнезе был аднексит, его доля составила 39,2%, далее следовали эрозия шейки матки (15,3%), киста яичника (11,6%), миома матки (по 10,1%).

Акушерский анамнез был отягощен самопроизвольными выкидышами и медицинскими абортами в прошлом у 27,6% первородящих и у 15,3% повторнородящих. Важной характеристикой состояния репродуктивного здоровья женщин является гинекологическая заболеваемость, уровень которой практически по всем нозологическим формам остается на высоком уровне. При анализе гинекологического анамнеза у обследованных женщин были выявлены те или иные инфекции половых путей – воспалительные заболевания матки и придатков (23,5%). Наиболее часто среди женщин с невынашиванием беременности встречаются бактериально-вирусные ассоциации, а длительная персистенция вирусной инфекции приводит к состоянию иммунодефицита. Не отмечали случаев генитальных инфекций до настоящей беременности (12,7%).

У всех больных выявлена нормогонадотропная недостаточность яичников. Хроническое двухстороннее воспаление придатков матки подтверждено у 7 женщин с привычным невынашиванием. Миоматозные узлы имелись у 20,7±5,2% женщин, которые располагались субсерозно у 3 женщин, у двух – интрамурально, у одной - субсерозно-интрамурально, а у одной беременной имелась множественная миома матки. При миоме матки угроза прерывания беременности отмечается у 30-75% женщин, и беременность завершается выкидышем или преждевременными родами. Беременность прерывается, если расположение узлов и размеры матки неблагоприятны для ее развития.

Масса тела является одним из важных показателей здоровья. Недостаточный или избыточный вес является фактором риска нарушений репродуктивной системы. В нашем исследовании индекс массы тела (определили по формуле  $ИМТ = m/h^2$ , где  $m$  – масса тела, кг,  $h$  – рост, м) варьировал от 14,6 до 34,9 (23,6±0,7). Дефицит массы тела имелся у 3 женщин, ожирение I и II степени – у 9.

Опираясь на данные комплексного обследования, женщинам из группы внимания рекомендуется: освобождение от контакта с вредными производственными факторами, динамическое наблюдение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, а также санаторно-курортное лечение, направленное на коррекцию выявленных факторов риска. Беременным, относящимся к группе неблагоприятного прогноза, назначается амбулаторное лечение с учетом выявленных факторов риска невынашивания беременности. Женщины из группы высокого риска должны быть направлены на стационарное лечение, с учетом выявленных факторов риска невынашивания беременности. Важным направлением в работе женской консультации должна стать лечебно-профилактическая помощь женщинам с привычным выкидышем в анамнезе.

По мнению Ярославского В.К. [21], решение проблемы невынашивания беременности во многом определяется внедрением в практику здравоохранения организационных, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий на уровне всей популяции беременных.

### Список литературы

1. Айламазян, Э.К. Патогенез нормогонадотропной ановуляции / Э.К. Айламазян // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1994. - № 1. – С. 46-55.
2. Иванов А.Г. Комплексная медико-социальная оценка репродуктивного потенциала современной молодежи (на модели Тверской области): автореф. дис. докт. мед. наук. – Рязань, 2005. – 46 с.
3. Кошелева, Н.Г. Невынашивание беременности, этиопатогенез, диагностика и лечение / Н.Г. Кошелева и др. // учеб. пособие. – СПб., 2002. – 59 с.



4. Кулаков, В.И. Репродуктивное здоровье населения России / В.И.Кулаков // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – 4-7.
5. Этические и правовые аспекты акушерско-гинекологической помощи в современной России / В.И.Кулаков[и др.] // Акушерство и гинекология 2005. – С. 3-8.
6. Клещенко, Е.И. Факторы, определяющие перинатальное здоровье и приоритетные направления медико-социальной помощи женскому населению Краснодарского края / Е.И. Клещенко. – М., 2005. – 272 с.
7. Линде, В.А.Эпидемиологические аспекты невынашивания беременности (обзор литературы) / В.А. Линде, Н.А. Татарова // Проблемы репродукции, 6, 2006. – С. 89-92.
8. Медик, В.А. Экологические аспекты репродуктивного здоровья женщин на региональном уровне / В.А. Медик, Н.Б. Тимофеева // Окружающая среда и репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – Т. LIV. – № 1. – 87-92.
9. Османов, Э.М. Влияние алкоголя на репродуктивное здоровье женщин. Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки / Э.М. Османов, А.С. Пышкина // Том 15, вып. 1, 2010. – С. 59-62.
10. Потапова, С.В. Невынашивание беременности как медико-социальная проблема (распространенность, факторы риска, профилактика) автореф. дис. канд. мед. наук / С.В. Потапова // Рязань. 2008. – 25 с.
11. Радзинский, В.Е. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова, В.В. Мисник // Акушерство и гинекология 2005. – С. 24-29.
12. Серов, В.Н. Организация акушерско-гинекологической помощи при привычном невынашивании беременности. Невынашивание и недонашивание / В.Н. Серов. – М., 1984. – С.20-24.
13. Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты) / В.Н. Серов [и др.] - М.: «Триада-Х».-1997. 188 с.
14. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология, 2007, №5. С. 24-27
15. Ушакова, Г.А. Репродуктивное здоровье современной популяции девочек / Г.А. Ушакова, С.И. Елгина, М.Ю. Назаренко // Акуш. и гин. 2006; 1: 34-39.
16. Филиппова, Т.Ю. Медико-организационные технологии в снижении репродуктивных потерь как один из компонентов решения демографической политики региона: автореф. дис. . докт. мед. наук / Т.Ю. Филиппова. – М., 2006. – 48 с.
17. Фролова, О.Г. Медико-социальные аспекты преждевременных родов / О.Г. Фролова, Н.А. Дурасова // Акушерство и гинекология, 2008, №3. – С. 48-50.
18. Шемаринов, Г.А. Анализ социально-гигиенических факторов и ресурсного обеспечения службы родовспоможения и их роль в укреплении здоровья женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. докт. мед. наук. Г.А. Шемаринов. – М., 2005. – 48 с.
19. Юрьев, В.К. Методология оценки и состояние репродуктивного потенциала девочек и девушек / В.К. Юрьев // Пробл. соц. гигиены и истории медицины. 2000. – № 4. – С.3-5.
20. Юсупова А.Н., Ан А.В.Преждевременные роды - фактор риска материнской смертности // Здравоохранение Российской Федерации. – 2010. – № 5. – С. 38-40
21. Ярославский, В.К. Применение низкоинтенсивного лазера в акушерстве (обзор литературы) / В.К. Ярославский, А.С. Беднарский // Росс. вестн. перинат. и пед. – 1993. – Т. 38. – № 6. – С. 8-11.

## MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF PREMATURE DELIVERY

S.I. VEDISCHEV<sup>1</sup>  
A.M. OSMANOV<sup>1</sup>  
E.V. ZHERNAKOV<sup>2</sup>  
A.S. PYSHKIN<sup>1</sup>  
U.V. ZHABINA<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> *Tambov State University*

<sup>2)</sup> *Belgorod National Research University*

*e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru*

Premature delivery is a problem which's value does not decrease with time, but perhaps even increase. Currently, according to the official data, in Russia women constitute 53% of the population. Only 45.7% of them (36 million) are in their reproductive ages. Moreover, since under the reproductive age range of statistics understands interval from 15 to 49 years old, exact number of women in active reproductive ages is much less. In condition of low child birth rate a positive outcome of each pregnancy is a critical challenge for obstetricians and neonatologists.

Key words: pregnancy, delivery, abortions, premature delivery, obstetric aid, maternal death.

## СОЦИАЛЬНЫЙ СТАТУС ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ХАРАКТЕРА ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Д.П. СОЛОДУЖИНА<sup>1</sup>**

**Н.А. ЗАВЬЯЛОВА<sup>2</sup>**

**А.Ю. ЖУКОВ<sup>3</sup>**

*<sup>1)</sup> Курский государственный  
медицинский университет*

*<sup>2)</sup> Управление Роспотребнадзора  
по Белгородской области,  
г. Белгород*

*<sup>3)</sup> Противотуберкулезный  
санаторий Липецкой области  
«Лесная сказка», г. Липецк*

*e-mail: solodin\_kursk@mail.ru*

В статье приведены результаты социологического исследования социальных и поведенческих характеристик трех групп населения: хронических больных с диагнозом туберкулез, работающих лиц с хронической соматической патологией и относительно здоровых работающих граждан. Проанализирована взаимосвязь состояния здоровья проанкетированных с уровнем образования и дохода, составом семьи, качеством жилищных условий и питания, с учетом статуса занятости. На основе выявленных тенденций предложены рекомендации по улучшению здоровья и адаптации к болезни лиц с хронической патологией.

Ключевые слова: социологическое исследование, хронические больные, туберкулез, социальные характеристики.

**Введение.** В настоящее время наблюдается высокий уровень заболеваемости населения хроническими соматическими болезнями, которые обуславливают диспансеризацию и инвалидизацию [1]. Исследование социального статуса пациента, его роли во взаимоотношениях с субъектами системы оказания медицинской и социальной помощи является одним из основных направлений социологии медицины. Определяющими для статуса и роли пациента являются его социально-демографические характеристики (пол, возраст, образование, социальное положение, место проживания и др.) и особенности образа жизни, прежде всего связанные с экономическими и поведенческими параметрами [2]. Социальный статус личности обеспечивает достаточность и стабильность самооценки пациента и адекватность его поведения окружающей социальной среде [3].

Вопрос о влиянии психосоматических и социальных факторов на возникновение и хронизацию патологического процесса, частоту обострений и осложнений хронического заболевания остается нерешенным [4, 5]. Стрессовые негативные жизненные события и хронические негативные социальные факторы могут либо способствовать развитию различных заболеваний, либо смягчать их выраженность. В «моделях» социализации, используемых для изучения возникновения и развития болезней, социальные влияния учитываются как возможные элементы нарушения процесса развития [6].

**Цель исследования** – определить социальные и поведенческие характеристики различных групп населения в зависимости от состояния здоровья и характера патологии для последующего формирования установок общества, направленных на сохранение и улучшение здоровья.

**Материалы и методы исследования.** Был проведен социологический опрос, в котором участвовали три группы респондентов, жителей Центрально-Черноземного региона Российской Федерации:

1. Во многих аспектах уязвимая категория населения, страдающая хронической патологией, сочетанной с диагнозом туберкулез, социально обусловленная природа которого не вызывает сомнения, – представлена в основном (93,8%) неработающими гражданами (500 человек). Выборка была сформирована на основе случайного отбора пациентов, проходящих реабилитацию и восстановительное лечение в одном из противотуберкулезных санаториев.

2. Больные, имеющие хотя бы одно хроническое соматическое заболевание, в стадии компенсации, продолжающие трудовую деятельность, то есть экономически и социально активные (345 человек).



3. Контрольная группа – лица, считающие себя относительно здоровыми, не имеющие диагностированное хроническое заболевание, работающие граждане (255 человек).

Последние две группы респондентов были проанкетированы во время прохождения обязательной диспансеризации работающего населения в промышленном городе. Дифференциация работающих лиц на группы по критерию наличия или отсутствия у них хронического заболевания проводилась на основе объективных данных, содержащихся в медицинских картах обследованных граждан. Более половины работающих лиц (61%) охарактеризовали свой труд как преимущественно умственный (квалифицированные служащие, руководящие работники) и 39% – как физический (квалифицированные и неквалифицированные рабочие, персонал в сфере обслуживания). 45,2% опрошенных работали на предприятиях частной формы собственности, 32,5% – в государственных некоммерческих и 22,3% – в государственных коммерческих организациях.

Инструментом исследования являлась специально разработанная анкета, которая включала несколько блоков вопросов, в том числе социально-экономический статус, морально-психологическое состояние, особенности работы и условий труда, состояние здоровья и обращение за медицинской помощью. Исследование проводилось в 2008-2010 гг. Данные были систематизированы и обработаны с помощью компьютерных программ SPSS (статистический пакет для социальных наук), версия 16.0 и Биостатистика для MicrosoftWindows.

Все три исследуемые группы были однородны по полу и возрасту. Средний возраст в первой группе составил 63,6 года, во второй – 62,3, в третьей – 62,1. Преднамеренно для исследования были выбраны лица старшей возрастной категории как наиболее типичные хронические больные, нуждающиеся в медицинской помощи, так как по данным литературы в возрастной группе старше 60 лет только 18,1% лиц не страдают хроническими заболеваниями [1].

#### Результаты исследования.

Социально-демографические характеристики респондентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Социально-демографические характеристики респондентов

Характеристика	Хронические больные с диагнозом туберкулез (n=500)		Хронические больные, работающие граждане (n=345)		Контрольная группа (n=255)	
	N	%	N	%	N	%
1	2	3	4	5	6	7
Пол						
- мужской	300	60,0	184	53,3	131	51,4
- женский	200	40,0	161	46,7	124	48,6
Состав семьи						
- одинок	138	27,6	19	5,5	34	13,3
- состоит в браке	270	54,0	252	73,0	182	71,4
- живет с детьми, семьями детей	125	25,0	203	58,8	162	63,5
- живет с другими родственниками	22	4,4	16	4,6	-	-
Образование						
- высшее	55	11,0	98	28,4	99	38,8
- среднее специальное	99	19,8	193	55,9	132	51,8
- среднее	286	57,2	54	15,7	24	9,4
- незаконченное среднее	60	12,0	-	-	-	-
Подушевой доход в месяц, руб.						
- до 5 тыс.	360	72,0	23	6,7	7	2,7
- от 5 до 10 тыс.	127	25,4	154	44,6	86	33,7
- от 10 до 15 тыс.	13	2,6	102	29,6	123	48,2
- 15 тыс. и более	-	-	66	19,1	39	15,3
Итого	500	100,0	345	100,0	255	100,0
Средний возраст	63,6	Ст. откл. = 6,4	62,3	Ст. откл. = 4,7	62,1	Ст. откл. = 4,5



Согласно данным табл. 1, в категории неработающих хронических больных доля одиноких лиц наивысшая (27,6%), а доля состоящих в браке и проживающих с детьми или семьями детей наименьшая (54% и 25% соответственно) ( $p < 0,05$ ). Это указывает на потенциально более слабую поддержку со стороны членов семьи и родных именно в этой группе респондентов. Среди работающих пациентов с хроническими заболеваниями меньше всего одиноких ( $p = 0,001$ ), других статистически значимых различий между группами работающих граждан в составе семьи не выявлено.

У относительно здоровых работающих граждан по сравнению с категорией работающих лиц с хронической патологией, в целом, выше уровень образования, а также больше доля лиц, занятых умственным трудом (68,2% против 55,7%,  $p = 0,003$ ). У хронических больных с диагнозом туберкулез, напротив, уровень образования самый низкий – наивысшие доли респондентов с незаконченным средним (12%) и средним образованием (57,2%).

Наконец, подушевой доход в семьях наименьший в группе неработающих пациентов, а доля лиц с ежемесячным доходом выше 10 тысяч рублей больше у относительно здоровых респондентов в сравнении с теми, кто имеет хронические заболевания (48,7% против 63,5%,  $p = 0,000$ ).

Табл. 2 обобщает характеристику жилищных условий больных туберкулезом с множественной патологией, работающих больных с хронической терапевтической патологией и относительно здоровых работающих лиц. Мы видим, что доля лиц с отличными и хорошими жилищными условиями максимальна в последней группе и минимальна в первой группе, тогда как жилье, требующее ремонта и вовсе непригодное для жизни, напротив, чаще встречается в первой группе и реже всего у здоровых людей.

Таблица 2

**Характеристика жилищных условий хронических неработающих и работающих больных в сравнении с относительно здоровыми работающими гражданами**

Жилье	Хронические больные с диагнозом туберкулез (n=500)		Хронические больные, работающие граждане (n=345)		Контрольная группа (n=255)	
	N	%	N	%	N	%
Отличное, со всеми удобствами	46	9,2	101	29,3	124	48,6
Хорошее, но с недостаточной площадью	59	11,8	48	13,9	27	10,6
Требующее косметического ремонта	268	53,6	99	28,7	66	25,9
Удовлетворительное, требующее капитального ремонта	60	12,0	75	21,7	30	11,8
Плохое, ветхое, непригодное для проживания	67	13,4	22	6,4	8	3,1
Всего	500	100,0	345	100,0	255	100,0

Аналогичная ситуация наблюдается при сравнении качества питания в трех группах опрошенных (табл. 3). Известно, что сбалансированное регулярное питание – залог здоровья. Неполюценная диета с постоянными ограничениями важнейших источников белков и витаминов (мяса, молочных продуктов, фруктов) выше всего в группе респондентов с сочетанной патологией и менее всего в группе относительно здоровых лиц. Отличное питание имеют около 40% работающих лиц вне зависимости от наличия хронических заболеваний и только 5% пациентов с диагнозом туберкулез. Понятно, что низкий доход последних не позволяет им хорошо и разнообразно питаться, также как и делать регулярно ремонт жилья.

Вполне возможна и обратная причинно-следственная связь: неблагоприятные условия проживания и плохое питание способствуют снижению иммунитета и развитию туберкулеза, также как и к возникновению хронических заболеваний органов пищеварения, дыхания, нарушениям обмена веществ, тогда как хорошие жилищные условия и получение адекватного по составу и энергетической ценности питания благоприятствуют сохранению здоровья.

Таблица 3

**Характеристика питания хронических неработающих и работающих больных в сравнении с относительно здоровыми работающими гражданами**

Характер питания	Хронические больные с диагнозом туберкулез (n=500)		Хронические больные, работающие граждане (n=345)		Контрольная группа (n=255)	
	N	%	N	%	N	%
Сбалансированное, регулярное	25	5,0	146	42,3	94	36,9
Хорошее, с периодическими ограничениями	329	65,8	172	49,9	158	62,0
Неполноценное, постоянное ограничение	131	26,2	27	7,8	3	1,2
Плохое	15	3,0	0	0	0	0
Всего	500	100,0	345	100,0	255	100,0

Используя медицинские карты больных, мы изучили количество хронических заболеваний в исследуемых категориях лиц. Как показано в табл. 4, неработающие хронические больные с диагнозом туберкулез имеют чаще полиморбидные состояния, сочетающие более двух заболеваний. Это, в целом, указывает на более тяжелое состояние здоровья данной категории пациентов, требующих комплексной терапии, приема большого количества лекарственных препаратов, с высоким риском развития осложнений.

Таблица 4

**Количество хронических заболеваний в группах хронических больных**

Количество хронических заболеваний	Хронические больные с диагнозом туберкулез (n=500)		Хронические больные, работающие граждане (n=345)	
	N	%	N	%
Одно	125	25,0	210	60,9
2-3 заболевания	212	42,4	105	30,4
Более 3-х	163	32,6	30	8,7
Всего	500	100,0	345	100,0

В табл. 5 представлена оценка самочувствия хронических неработающих и работающих больных в сравнении с относительно здоровыми работающими гражданами. Исходя из данных, самооценка собственного состояния здоровья у больных с диагнозом туберкулез ниже, чем в группе работающих респондентов с хронической соматической патологией. В то же время большинство из последних (82,6%) оценили свое самочувствие на момент анкетирования как удовлетворительное (в контрольной группе относительно здоровых работающих таковых 41,2%) и только 17,4% как хорошее (против 47,1% в категории лиц без хронических заболеваний). Никто из лиц с хронической патологией не оценил свое здоровье на «отлично» (в контрольной группе таковых 11,8%).

Таблица 5

**Оценка самочувствия хронических неработающих и работающих больных в сравнении с относительно здоровыми работающими гражданами**

Самооценка здоровья	Хронические больные с диагнозом туберкулез (n=500)		Хронические больные, работающие граждане (n=345)		Контрольная группа (n=255)	
	N	%	N	%	N	%
Отличное	-	-	-	-	30	11,8



Продолжение табл. 5

Хорошее	19	3,8	60	17,4	120	47,1
Удовлетворительное	446	89,2	285	82,6	105	41,2
Плохое	35	7,0	-	-	-	-
Всего	500	100,0	345	100,0	255	100,0

Кроме того, 68% неработающих, 52,2% работающих хронических больных и 64,7% относительно здоровых респондентов признали, что имеют вредные привычки, среди которых курение, несоблюдение распорядка дня, низкая физическая активность, употребление жирной пищи и алкоголя. Изменение образа жизни в лучшую сторону и отказ от привычек, потенциально наносящих вред здоровью, типичны для лиц с диагностированным заболеванием. Большинство людей задумываются о рисках для здоровья лишь после того, как врач поставит их перед фактом болезни. Однако среди лиц с низким социальным статусом важность здорового образа жизни не признается даже в случае серьезного заболевания. Только 14,6% больных туберкулезом считают, что здоровый образ жизни в значительной мере обеспечивает успешный результат лечения, более половины (53,8%) отдают приоритет лекарственной терапии. Треть пациентов этой группы вообще не верят в эффективность лечения и потому весьма недисциплинированы в вопросах соблюдения рекомендаций лечащего врача.

**Обсуждение результатов.** Согласно представленным результатам, мы можем утверждать, что хроническая соматическая патология, особенно сочетанная с социально значимым заболеванием, ассоциирована с низким социальным статусом. Лица, занятые физическим трудом, имеющие низкий уровень образования и меньший доход, чаще подвержены развитию хронической патологии, в течение жизни они имеют больше вредных привычек, меньше уделяют внимания своему здоровью. В то же время само по себе наличие хронического заболевания ухудшает социально-экономический статус человека, возникают сложности с продолжением трудовой деятельности, как следствие, уменьшается доход, снижается социальная активность. Респонденты адекватно оценивают свое состояние здоровья, которое коррелирует с данными медицинской документации. К сожалению, социальные проблемы хронических больных усугубляют и медицинские: возрастает частота запущенных случаев, снижается эффективность лечения, увеличивается количество обострений, сокращается период ремиссии. По этой причине большинство пациентов делают акцент на потребности в медицинской помощи, а не социальной.

Больные туберкулезом на фоне основной патологии часто страдают хроническими соматическими заболеваниями, которые также необходимо лечить. К сожалению, многие пациенты, имеющие активную форму туберкулеза, не могут получать лечение в стационарах общего профиля, направляются только в специализированные (противотуберкулезные) стационары и санатории. Это снижает качество лечения сопутствующей патологии, что часто приводит к ухудшению общего состояния больного.

Прекращение трудовой занятости при вступлении в пенсионный возраст во многом обусловлено ухудшением состоянием здоровья. Отрадно, что большинство из тех, кто продолжают работать на пенсии, основным мотивом этого указали то, что им нравится их работа (95%). Более чем половине респондентов, к сожалению, не хватает пенсии на жизнь (52,5%), треть хотят помогать материально своим детям (35%), 15% привыкли вести активный образ жизни, 12,5% считают важным для себя быть в коллективе и общаться с более молодыми коллегами, для 10% респондентов имеет большое значение, что их ценят на работе как квалифицированных работников, и столько же находят пребывание дома скучным и бесцельным.

В целом, трудовая деятельность для большинства людей старшего возраста, даже страдающих какой-то хронической патологией, является спасительной тонизирующей активностью, дающей много положительных стимулов. Она не позволяет человеку «расклеиться». Работая, человек придерживается определенного режима и распорядка дня, соблюдает необходимую продолжительность периодов сна и бодрствования.



ния. «Бездействие и бессмысленная суета действуют на человека самым опошляющим образом», – предупреждал русский публицист и литературный критик XIX века Д.М. Писарев [7]. При наличии неограниченного свободного времени человек теряет дисциплинированность, становится вялым, пассивным, неподвижным. Это негативно отражается на самочувствии, особенно психологическом: человека могут часто посещать депрессивные мысли о ненужности, отверженности, неминуемости смерти. Для того чтобы хорошо выглядеть и плодотворно работать, нужно сохранять себя в хорошей физической форме, следить за своим здоровьем и образом жизни. Кроме того, оставаясь дольше трудоустроенным, человек поддерживает социальные контакты – общение с коллегами по работе или другими людьми (клиентами, студентами, покупателями), часто более молодого возраста.

**Выводы.** Социальный статус опрошенных работающих респондентов отличается незначительно, то есть он не зависит от наличия у них хронических заболеваний. Фактор занятости в пенсионном возрасте служит индикатором благоприятного течения имеющихся у человека хронических заболеваний и сам по себе способствует сохранению активности пациента, благоприятствует здоровьесберегающему поведению индивидуума.

Установлена важная роль социальных факторов в развитии и прогрессировании хронических болезней у неработающих пациентов с туберкулезом, сочетанным с другой патологией, что должно учитываться при разработке программ лечения и реабилитации этой категории больных.

Больные туберкулезом чаще имеют полиморбидные состояния, которые усугубляются социальными проблемами (плохим питанием, неустроенным жильем, низкой социальной поддержкой); самооценка здоровья у них ниже, чем у работающих лиц с хронической патологией с лучшим социальным положением.

**Рекомендации.** Дифференциация пациентов по статусу занятости в работе врача и социальных служб позволит обеспечить более востребованные услуги работающим и неработающим больным. В рамках диспансеризации важно обеспечить динамическое наблюдение пациентов после постановки диагноза с индивидуальной схемой медицинской и социальной реабилитации с учетом их трудовой занятости. Профилактические программы, направленные на изменение поведения и образа жизни, должны осуществляться на предприятиях, где люди заняты физическим трудом, имеют факторы риска и профессиональные вредности.

Продолжение трудовой деятельности для хронических больных является важным стимулом сохранения здоровья, повышает доход, дает больше возможностей для укрепления здоровья, сохранения более тесной связи с членами семьи. Создание рабочих мест местными органами самоуправления для пациентов с хронической патологией, готовых продолжать трудовую деятельность, с неполным рабочим днем, щадящим графиком и благоприятными условиями работы, динамическим мониторингом здоровья трудящихся позволит сохранить здоровье и тонус пациентов старшего возраста.

Неработающие хронические больные, имеющие серьезные социально-экономические проблемы, должны получать адресную поддержку от региональных и муниципальных органов социального обеспечения в виде целевых выплат на улучшение питания, ремонт жилья, приобретение лекарств.

### Список литературы

1. Баженова, М.И. Особенности интегральной индивидуальности хронических соматических больных и их связь с отношением к болезни: Автореф. дис. ... к-та психол. наук / М.И. Баженова. – Пермь, 2007. – 23 с.
2. Ефименко, С.А. Социология пациента: Автореф. дис. ... д-ра социол. наук / С.А. Ефименко. – М., 2007. – 49 с.
3. Ярыгина, М.В. Социально-гигиенические аспекты формирования хронических obstructивных болезней легких населения Приморского края / М.В. Ярыгина, П.Ф. Кики, Н.С. Журавская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2003. – №13. – С.50-54.

4. Кудрина, Е.А. Научное обоснование принципов профилактики хронических заболеваний на уровне семьи: Дис. ... д-ра мед. наук / Е.А. Кудрина. – М., 2008. – 311 с.
5. Бутов, М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни / М.А. Бутов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2003. – № 5. – С. 59.
6. Попов, Г.Н. Критерии здоровья: адаптация, социализация, индивидуализация / Г.Н. Попов, Е.В. Ширенкова, О.З. Серазетдинов // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2007. – № 5. – С.83-87.
7. Орлов, А.Н. Клиническая биоэтика: избранные лекции / А.Н. Орлов. – М.: Медицина, 2003. – 359 с.

## SOCIAL STATUS OF CHRONIC PATIENTS IN RELATION WITH HEALTH STATUS AND TYPE OF PATHOLOGY

D.P. SOLODUKHINA<sup>1</sup>  
N.A. ZAVYALOVA<sup>2</sup>  
A.YU. ZHUKOV<sup>3</sup>

<sup>1)</sup> *Kursk State Medical University*

<sup>2)</sup> *Department of Rospotrebnadzor  
of Belgorod region, Belgorod*

<sup>3)</sup> *Anti-tuberculosis sanatorium of  
Lipetsk region "Lesnaya skazka",  
Lipetsk*

*e-mail: solodin\_kursk@mail.ru*

The article presents the results of the survey of the social and behavioral characteristics in three groups of population: chronic patients with tuberculosis, working people with chronic somatic pathology and relatively healthy working people. The interrelations between state of health and educational level, size of income, family status, and quality of nutrition and living conditions have been analyzed taking into consideration the working status of respondents. On the base of detected tendencies there were suggested recommendations on health improvement and adaptation to the disease of people with chronic pathology.

Key words: survey, chronic patients, tuberculosis, social groups.



## ДОСТУПНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ЭТАПАХ ЕЁ ОКАЗАНИЯ

**М.А. СТЕПЧУК<sup>1</sup>**

**Т.М. ПИНКУС<sup>1</sup>**

**С.В. АБРАМОВА<sup>1</sup>**

**Д.П. БОЖЕНКО<sup>2</sup>**

*Медицинский информационно-аналитический центр, г. Белгород*

*Чернянская центральная районная больница, Белгородская область*

*e-mail: m.stepchuk@km.ru*

В статье авторы осветили вопросы доступности медицинской помощи на этапах её оказания в России и Белгородской области: дано определение понятия доступности, факторов, влияющих на её оказание, встречающиеся трудности и пути их решения, различия в уровнях доступности медицинской помощи городского и сельского населения региона.

Ключевые слова: доступность медицинской помощи.

Обеспечение качества и доступности медицинской помощи – одна из наиболее важных и наиболее сложно решаемых проблем здравоохранения. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), "гарантией качества медицинской помощи является обеспечение каждому больному того комплекса диагностической и терапевтической помощи, который привел бы к оптимальным для здоровья этого пациента результатам в соответствии с уровнем медицинской науки".

Доступность медицинской помощи – это свободный доступ к службам здравоохранения вне зависимости от географических, экономических, социальных, культурных, организационных или языковых барьеров. Обеспечение всеобщей доступности эффективных служб здравоохранения приемлемого качества рассматривается ВОЗ как обязательное требование на современном этапе развития общества [Доклад о состоянии здравоохранения в Европе. 2002 г. Копенгаген]. Таким образом, доступность медицинской помощи является важнейшим условием оказания медицинской помощи населению во всех странах мира, отражающим как экономические возможности государства в целом, так и возможности конкретного человека. Нигде не обеспечивается всеобщий, равный и неограниченный доступ ко всем видам медицинских услуг. Считается, что выходом из такой ситуации является сокращение расходов на неэффективные виды медицинских вмешательств и концентрация усилий на предоставлении равного доступа гражданам к самым эффективным медицинским услугам. Этот подход к рациональному использованию ограниченных ресурсов называется рაციонированием и практикуется в разной степени во всех государствах мира.

Готовность государства повышать доступность медицинской помощи во многом зависит от экономического состояния страны. Но ни одна страна не может расходовать на здоровье граждан более 15% ВВП, так как эти расходы негативно отразятся на стоимости производимой продукции и услуг, которые могут потерять конкурентоспособность. Страны мира расходуют на здравоохранение от 17 до 2% ВВП, в среднем – 8,7%. В США расходы на здравоохранения составляют 13-16%, Швейцарии – 11,6%, Германии – 9,9-10,9%, Франции – 9-10,6%, Великобритании – 6,7% от ВВП. Суммарные расходы федерального бюджета, консолидированных бюджетов субъектов Российской Федерации и фондов обязательного медицинского страхования на финансирование здравоохранения, по отношению к валовому внутреннему продукту страны, в последние годы снижаются (3,1% – в 2002 году, 2,9% – в 2003 году, 2,8% – в 2004 году), тогда как по рекомендациям ВОЗ расходы на здравоохранение должны составлять не менее 5% ВВП. Поэтому признание ограниченности ресурсов, используемых для оказания медицинской помощи, является фундаментальным для понимания возможностей медицины в обществе [Малева Т.М. 2007]. В связи с реализацией приоритетного национального проекта «Здоровье» и пилотного проекта финансирования здравоохранения увеличилось и достигло в 2008 г. апогея – 5,3% ВВП, а к 2010 г. снизилось до 3,3%

(325 млрд. рублей). При дефиците финансирования важно, чтобы рационализация при распределении средств в системе оказания медицинской помощи было эффективным, справедливым, профессиональным и гарантировало возможность получения качественной медицинской помощи.

В значительной степени механизмом, реализующим право на доступность медицинской помощи, является ее стандартизация. Медицинские стандарты (протоколы ведения больных) составляются с учетом ограниченности средств и особенностей оказания помощи в различных лечебно-профилактических организациях, поэтому в них закладывается минимальный уровень необходимой помощи. Иногда это входит в противоречие с целью оказания технологически «современной» помощи. Доступность медицинской помощи может реализоваться путем разделения требований на минимальные (обязательные) и требования оптимальной помощи, выполняемые по медицинским показаниям и включающие дорогостоящие виды помощи [Власов В. В. 2007]. Однако второй путь, закрепляющий в стандартах дорогостоящие высокотехнологичные виды медицинской помощи, снижает ее доступность.

В Российской Федерации доступность медицинской помощи законодательно рассматривается как один из основных принципов охраны здоровья населения (ст. 2 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан). При этом под доступностью услуг здравоохранения понимается не просто возможность обратиться в медицинское учреждение, а своевременное получение помощи, адекватной потребности и обеспечивающей наилучшие результаты для здоровья, при условии, что личные расходы потребителей на медицинские услуги не должны являться непосильным бременем для семейного или личного бюджета и тем более становиться причиной отказа от лечения. Доступность медицинской помощи в Российской Федерации определяется:

- сбалансированностью необходимых населению РФ объемов медицинской помощи с возможностями государства, медицинскими и финансовыми ресурсами страны;
- возможностью свободного выбора пациентом лечащего врача и медицинской организации;
- наличием и уровнем квалификации медицинских кадров;
- наличием на территориях необходимых медицинских технологий;
- имеющимися транспортными возможностями;
- организацией медицинской помощи на всех этапах её оказания (доврачебная помощь, врачебная, специализированная);
- наличием передвижных подразделений для оказания медицинской помощи в отдаленных (малодоступных) населенных пунктах;
- стоимостью медицинских услуг;
- уровнем общественного образования по проблемам сохранения и укрепления здоровья, профилактики заболеваний.

Исходя из этого, основным стратегическим направлением повышения доступности и качества медицинской помощи является обеспечение всех необходимых условий с целью удовлетворения потребностей населения РФ в качественном медицинском обслуживании на всех его этапах – от амбулаторно-поликлинического звена до специализированной помощи. В этой связи правительство России определило задачу повышения доступности и качества медицинской помощи для всего населения страны, и она поставлена в качестве главной задачи политики в области здравоохранения [Концепция развития здравоохранения РФ до 2020 года и программа госгарантий на 2011 год].

В РФ существуют значительные различия в возможностях получения медицинской помощи для разных групп населения. Они обусловлены самой историей формирования российской системы здравоохранения (наличие помимо сети общедоступных государственных учреждений здравоохранения параллельных ей систем ведомственного здравоохранения), сокращением государственного финансирования здравоохранения, децентрализацией государственных финансов и существенными различиями в экономическом потенциале разных территорий, ростом неравенства в распределении доходов между различными социальными и территориальными группами. Начавшийся выход России из экономического кризиса характеризуется различными уровнями



экономического развития и возможностям финансирования здравоохранения в разных регионах, что требует дальнейших изменений государственной политики в обеспечении доступности медицинской помощи.

Анализ данных проводимых социологических исследований показывает различия: в обращаемости за медицинской помощью; доступности бесплатной помощи и обращаемости за платными медицинскими услугами для мужчин и женщин; групп с разным уровнем образования и дохода; для населения, проживающего в разных регионах и в разных типах населенных пунктов [Овчарова Л.Н. 2005; Рсздравнадзор. 2008]. С целью выбора приоритетов для нивелирования существующего неравенства требуется более детальный анализ ситуации и разработка конкретных предложений в программу модернизации здравоохранения на 2011-2012 годы.

Здравоохранение Белгородской области не является исключением. Как и в других регионах имеет место несбалансированность гарантированных объемов медицинской помощи с объемом финансирования и медицинских ресурсов. Бюджетом Белгородской области на 2010 год предусмотрено общей строкой «Здравоохранение, физическая культура и спорт» всего 2 655,8 млн. рублей (5,8% от бюджета области). В этой связи территориальная программа госгарантий бесплатной медицинской помощи населению области в 2010 году имела дефицит финансирования в размере 38,6%. Соответственно тарифным соглашением утверждены заниженные расценки на медицинские услуги. Это отрицательно сказалось на доступности и качестве бесплатной медицинской помощи населению, и в первую очередь, ПМСП, высокотехнологичной помощи мало защищенных слоев населения и жителей малодоступных населенных пунктов, расположенных вдали от ЦРБ, районных, участковых больниц и центров ВОП. Не закончено строительство и капитальные ремонты многих ЛПУ, не приобреталось новое медицинское оборудование, недостаточно обеспечивалось лечение больных, с применением эффективных дорогостоящих лекарственных средств. По-прежнему около 60% средств направлялось на обеспечение стационарного лечения.

Доступность медицинской помощи в области зависит от возможности свободного выбора пациентом лечащего врача и медицинской организации. В соответствии с Законом «О страховании граждан Российской Федерации» от 1990 г. и от 28.11.2010 г. жителям это право предоставлено. Приказами Минздравсоцразвития РФ от 29 июля 2005 г. N 487 «Об утверждении Порядка организации оказания первичной медико-санитарной помощи» и от 4 августа 2006 г. N 584 «О порядке организации медицинского обслуживания населения по участковому принципу» предоставлен инструмент руководителям ЛПУ для организации оказания населению в зоне обслуживания ПМСП с соблюдением права граждан на выбор лечащего врача и медицинской организации. Главный врач имеет право прикреплять на медицинское обслуживание не более 15% пациентов с участков, обслуживаемых другими участковыми врачами (Приказ министерства здравоохранения СССР от 07.08.1987 г. №938 «О свободном выборе участкового врача») или другими поликлиниками. Этим правом широко пользуются жители городов области. В населенных пунктах области и большинстве районных центров, где расположено всего одно учреждение здравоохранения, это право ограничено, однако сохраняется возможность выбора лечащего врача. Кроме того, пациенты имеют возможность, обратиться к специалистам в частные медицинские организации или частнопрактикующим медицинским работникам, численность которых в области ежегодно увеличивается, и превысила 12% от общей численности врачей области, а стоматологов (зубных врачей) – более 50%. В государственных и муниципальных ЛПУ организованы кабинеты платных услуг, где медицинскую услугу можно получить без очереди, в удобное для пациента время и с повышенным комфортом. Однако платные услуги могут позволить себе далеко не все группы населения (пенсионеры, безработные, учащиеся и др.). Кроме того, цена медицинских услуг ежегодно растет. К примеру, за УЗИ исследование сегодня в среднем необходимо заплатить более 800 рублей, а два года назад – 260 руб. За посещение к врачу ЛПУ из средств ОМС перечисляют не более 150 руб., а посещение к частному врачу стоит не менее 300 руб. и т.д.

Доступность медицинской помощи зависит от наличия и уровня квалификации медицинских кадров. Медицинские кадры, являясь наиболее ценной и значимой частью ресурсов здравоохранения, в конечном итоге обеспечивают результа-



тивность и эффективность деятельности всей системы здравоохранения. В здравоохранении области работает 35 367 сотрудников, число врачей в 2009 г. в сравнении с 2005 годом увеличилось на 3,9% и составило 5 514 человек (2005 г. – 5 305). Число средних медицинских работников увеличилось на 1,9% и составило 16 796 человек (2005 г. – 16 485). Соответственно увеличился на 1,1% показатель обеспеченности врачами, и составил 35,5 на 10 000 населения (2005 г. – 35,1, РФ – 44,1). Обеспеченность средним медицинским персоналом увеличилась на 0,6%, показатель составил 109,8 (2005 г. – 109,1, РФ – 94,3).

Анализируя укомплектованность врачами учреждений здравоохранения области необходимо отметить низкую обеспеченность врачами в сельских районах, что объяснялось отменой государственного распределения выпускников и социальной неустроенностью медицинских работников. Отсутствие нормальных социально-бытовых условий и особенно жилья, делало весьма затруднительным закрепление квалифицированных специалистов на селе. Однако за последние годы (2005-2010) в результате реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» и социальных льгот для врачей сельских участков, предоставленных правительством области (предоставление жилья, выделение бесплатно участков и беспроцентных ссуд на строительство жилья с частичной оплатой строительства и др.), дали положительный результат. Дефицит врачей в ЛПУ области уменьшился на 25% и составил 30,2% (2005 г. – 55,2), в том числе специалистов оказывающих амбулаторную медицинскую помощь – 28,0%, стационарную медицинскую помощь – 37,8%, скорую медицинскую помощь – 34,6%. Кроме того, в отрасли работают около 19% врачей и 11% средних медицинских работников пенсионного возраста. Штаты средних медицинских работников укомплектованы на 100%. Почти все сельские участки в регионе укомплектованы врачами, а коэффициент совместительства врачей участковой службы в целом по области снизился до 1,1, в то время когда (на муниципальном уровне) среди врачей всех специальностей он составляет – 1,3, а в отдельных (отдаленных) районах – 1,5-1,6. При этом число участковых терапевтов уменьшилось на 72,5%, и составило 425 человек (2005 г. – 733), обеспеченность ими составила 3,4 на 10 000 населения (2005 г. – 4,8). В то же время, число врачей общей (семейной) практики (без учета находящихся в декретном отпуске) возросло в 2,6 раза и составило 246 (2005 г. – 96), а обеспеченность ими составила 1,6 (2005 г. – 0,6), что значительно превышает средний показатель по РФ.

Доля врачей, имеющих сертификаты специалиста, увеличилась с 91,3% в 2005 году до 94,1% в 2009 году, средних медицинских работников – соответственно с 85,9 до 89,9%. Аттестацию на получение квалификационных категорий ежегодно проходят около 1 000 врачей и 3 000 работников со средним медицинским и фармацевтическим образованием. Квалификационную категорию имеют 48,6% врачей (2005 г. – 53,2) и 59,2% – средних медицинских работников (2005 г. – 60,4). В здравоохранении работают более 120 кандидатов и более 20 докторов медицинских наук.

В целях обеспечения социальной сферы региона кадровыми ресурсами в соответствии с потребностями и приоритетами социально-экономического развития постановлением правительства Белгородской области от 23 октября 2010 года №357-пп утверждена долгосрочная целевая программа «Формирование и развитие системы региональной кадровой политики» на 2011-2015 годы. В числе мероприятий программы по отрасли здравоохранения – целевая контрактная подготовка абитуриентов и интернов из числа жителей области, особенно сельских территорий.

В области действует система непрерывного профессионального образования медицинских кадров. Ежегодно на основе заявок учреждений здравоохранения формируется и реализуется за счет средств областного бюджета план повышения квалификации и сертификации врачей и средних медицинских работников, позволяющий в 5-летний срок охватить обучением 100% специалистов.

На базе Института последипломного медицинского образования Белгородского государственного национального исследовательского университета (БелГУ) и Старооскольского медицинского колледжа ежегодно проходили обучение более 3 000 среднего, младшего и прочего медицинского персонала. Больше 1 000 врачей проходили подготовку на базе БелГУ и выездных циклах. Доля врачей и средних медицинских работников, прошедших последипломное обучение в 2010 году, составила 18,6% и 19,4% от



общего количества специалистов соответственно. В 2011 году запланировано последи-пломное обучение на курсах общего усовершенствования и профессиональной переподготовки 19,1% врачей и 19,7% средних медицинских работников. Стратегической задачей на ближайшие годы является дальнейшее повышение квалификации врачей первичного звена здравоохранения в рамках реализации приоритетного национального проекта. Предусмотрено внедрение в процесс обучения информационных технологий, а также разработка и внедрение кредитно-накопительной системы дополнительного последи-пломного образования.

Вывод: За последние пять лет, наметилась положительная тенденция в повышении укомплектованности первичного звена здравоохранения области и повышении квалификации медицинских работников, что сказалось на динамике выравнивания доступности медицинской помощи в сельской местности и городах. Однако эта проблема продолжает существовать.

Сказывается на доступности медицинской помощи наличие в ЛПУ области необходимых медицинских технологий. За последние 5 лет материально-техническая база лечебных учреждений улучшена, на строительство объектов здравоохранения направлено более 3 млрд. рублей. Только в 2009 году на строительство, реконструкцию и капитальные ремонты 27 объектов здравоохранения израсходовано 624,3 млн. руб. Завершено строительство кардиохирургического центра областной клинической больницы святителя Иоасафа, что обеспечивает возможность более масштабного оказания высокотехнологичной медицинской помощи жителям не только области, но и других регионов РФ. Проводилось дальнейшее создание и оснащение оборудованием центров общей врачебной практики (семейной медицины), расположенных в сельской местности. Эти мероприятия только частично решили проблему. В настоящее время в области функционируют 412 зданий, в которых размещены медицинские учреждения (стационары, поликлиники, центры), из которых 9,7% требуют капитального ремонта и 9,2% – текущего ремонта, завершения ранее начатого строительства требуют 7 объектов. Это особенно выражено в сельской местности. Не имеют централизованного водоснабжения 18 зданий, отсутствует горячее водоснабжение в 130 зданиях, центральное отопление – в 50 зданиях. Автономное энергоснабжение имеют только 33 здания (8%). Кроме того, функционируют 565 зданий фельдшерско-акушерских пунктов, из которых 49% требуют капитального ремонта. Соответственно тормозится применение современных медицинских технологий и не только из-за отсутствия средств на их приобретение, но и отсутствия в ряде ЛПУ соответствующих помещений для их размещения.

В 2007-2008 гг. в рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» было поставлено в амбулаторно-поликлинические учреждения области за счёт федеральных средств медицинское оборудование, а за счёт средств федерального и регионального бюджетов (в рамках пилотного проекта) – в небольшое количество лечебно-диагностических приборов и инструментарий для стационаров. Однако вопрос оснащения учреждений современным оборудованием остается до конца не решенным. В настоящее время более 17% медицинского оборудования имеет срок эксплуатации свыше 10 лет и 100% износ, около 22% – от 6 до 10 лет с более чем 50% износом, и только 61% оборудования эксплуатируется не более 5 лет и имеет износ 30-40%. В этой связи фондовооруженность учреждений здравоохранения области составляет всего 449,9 руб. на штатную численность врачей и фондооснащенность – 3 540,3 руб. на 1 квадратный метр площади. Из-за этого страдает доступность населения в современных методах обследования и лечения, особенно сельского населения.

Сказывается на доступности медицинской помощи, имеющиеся транспортные возможности. В областном центре, городах и большинстве районных центров этот вопрос решен удовлетворительно. Однако в часы пик появляются трудности доехать до поликлиники и растут цены за проезд (10 рублей в один конец), что сдерживает часть населения в своевременности обращения к врачу. Значительно хуже транспортные возможности в сельской местности. Рейсовым автобусом (рейс до райцентра 1 – утром и 1 – вечером) можно добраться до поликлиники ЦРБ, однако в это время прибывают автобусы из всех крупных сёл района, и в поликлинике образуется большая очередь. Более того, в эти же утренние часы массовое обращение жителей самого райцентра. В лучшем случае можно попасть на приём к врачу, но сдать анализы и пройти некоторые

инструментальные обследования (без соответствующей подготовки) не представиться в этот день возможным. Приезжать на следующий день многие сельские жители не могут из-за специфики уклада жизни (сезонные сельхоз работы, кормление живности, дойка и др.) и дороговизне проезда. Автобусы до райцентра из малодоступных хуторов и сёл ходят 1-2 раза в неделю при их значительном удалении от поликлиник. Еще сложнее съездить на консультацию в областной центр. Так, поездка с Ровеньского района по времени занимает более 8 часов и стоимость проезда свыше 600 рублей. В среднем по области стоимость проезда обходится около 300 рублей и по времени занимает более 4 часов, не считая времени перемещения по областному центру. Таким образом, транспортные возможности затрудняют доступность медицинской помощи, особенно для жителей сельских населённых пунктов, расположенных вдали от поликлиник.

Кроме того, на доступность медицинской помощи большое влияние оказывает организация медицинской помощи на всех этапах её оказания (доврачебная, врачебная, специализированная). В целях доступности медицинской помощи сельским жителям развита сеть ФАП-ов, врачебных амбулаторий, центров (отделений) общей врачебной практики.

Как видим из таблицы, реструктуризация здравоохранения области коснулась больничных учреждений, и их число за 5 лет уменьшилось на 9,8%, уменьшилось на 12,8% количество коек круглосуточного пребывания и обеспеченность населения койками – на 14,6%. Таким образом, часть объёмов стационарной помощи перемещены на амбулаторно-поликлиническое звено.

Сельское здравоохранение развивалось по следующей схеме: в ряде участковых больниц неэффективно работающие койки сокращены или переданы социальной защите, и на их базе организованы дома сестринского ухода. Таким образом, участковая больница реорганизовывалась во врачебную амбулаторию и дом сестринского ухода или просто – во врачебную амбулаторию. На втором этапе – врачебная амбулатория реорганизовывалась в центр общей врачебной практики (семейной медицины) или отделение общей врачебной практики ЦРБ. Ряд ФАП-ов также были реконструированы, оснащены и реорганизованы в центры общей врачебной практики. В этой связи почти в 2 раза уменьшилось число участковых больниц, на 30% – врачебных амбулаторий и на 3,6% число ФАП-ов и увеличилось в 2,9 раза количество центров и отделений ОВП. С целью компенсации сокращённых объёмов стационарной помощи при врачебных амбулаториях, центрах общей врачебной практики и оставшихся участковых больницах развёрнуты дневные стационары. Тем более что стационарозамещающие виды медицинской помощи были востребованы в связи с тем, что сельские жители, получив лечение, могли продолжать выполнять работу по хозяйству. Востребованы они также в районных центрах и городах области. В результате число койко-дней в дневных стационарах области составило 774 на 1 000 населения или 0,8 на 1 жителя в год, при нормативе 557 и 0,6 соответственно.

Доврачебная помощь сельскому населению, работникам предприятий оказывается медработниками ФАП-ов, здравпунктов, скорой медицинской помощи (СМП). Всего в области работает 706 средних медицинских работников на ФАП-ах, здравпунктах и 893 средних медицинских работника – на скорой медицинской помощи. Число посещений к среднему персоналу составило 2,6 млн., что составляет 22,6% от числа посещений к врачам, в том числе 1,6 млн. – к средним медицинским работникам ФАП-ов (включая посещения на дому). Фельдшерами скорой помощи оказана доврачебная медицинская помощь 345 317 пациентам при выездах, что составляет 75,3% от числа пациентов, которым оказана медицинская помощь СМП. Из них жители сельской местности составили всего 19,0%. Кроме того, в 3,0% случаев в далекие хутора и сёла время доезда СМП составила от 40 до 60 минут и в 2,2% – свыше 60 минут.

До введения дневника учета работы средних медицинских работников мы по журналу учета амбулаторных обращений и книге учёта посещений на дому могли видеть только число посещений, и оно было небольшим (в среднем 8-10 обращений на ФАП и 1 вызов на дом). Сегодня, по ежемесячным отчетам, мы имеем возможность анализировать их работу и рационально использовать не только для оказания доврачебной помощи, но и активного проведения профилактической работы.



С целью изучения состояния здоровья прикрепленного населения, выявления инфекционных заболеваний, санитарно-просветительной работы, оказания неотложной доврачебной помощи проводились подворные обходы. Подворные обходы осуществлялись медицинскими сестрами участковой сети и медработниками ФАП-ов. В 2010 году подворными обходами охвачено свыше 480 000 человек. Во время проведения подворных обходов оказана неотложная доврачебная медицинская помощь более 160 000 пациентам. Практически всем гражданам даны рекомендации по образу жизни, питанию и др.

Таким образом, в связи с отдаленностью многих населенных пунктов в сельской местности от учреждений здравоохранения и отсутствием дорожных возможностей необходимо пока сохранить ФАП-ы, активизировать работу фельдшеров с целью обеспечения качественной доврачебной помощи сельскому населению и проведения профилактической работы. В отдаленных крупных селах необходимо открывать отделения (подстанции) СМП с целью уменьшения времени доезда СМП и увеличения доступности сельского населения в скорой медицинской помощи.

Организация и доступность врачебной помощи населению в сельской и городской местности области имеет свои особенности. По данным Всероссийской переписи населения 2010 года численность населения области по состоянию на 01.01.2011 г. составила 1 532 497 человек. Все население распределено на 1 017 участков (2006 г. – 1 013). Среди них: 429 терапевтических участков (из них 91 – комплексный и 5 – малокомплектных); 295 – участков врача общей (семейной) практики; 293 – педиатрических (из них 1 – малокомплектный). Укомплектованность участков врачами (физическими лицами) составила 91,7%, остальные участки укомплектованы совместителями. В среднем по области на 1 участок приходится 1 500 жителей. В сельской местности проживает 520 023 (33,9%) человек. В связи с наличием множества хуторов и сел с небольшим количеством населения, находящихся на удалении друг от друга и учреждений здравоохранения, количество населения на 23 терапевтических участках и участках ВОП составляет от 2 001 до 2 500 человек, на 4-х – свыше 2 500 (2006 г. – 13). На 14 педиатрических участках число детей составляет от 1001 до 1 500 (2006 г. – 10). Это снижает доступность врачебной помощи населению этих хуторов и сёл.

Из общего числа посещений населения области ко всем специалистам (11,5 млн., без учёта платных посещений, посещений к стоматологам и посещений врача на дому), число посещений городского населения составило 8,3 млн. (72,1%), сельского – 3,2 млн. (27,9%). Показатели посещаемости за 2010 г. приведены в табл.

Таблица

**Показатели посещаемости городских и сельских жителей  
к врачам специалистам (на 1 жителя в год)**

Посещения к специалистам	Городских жителей	Сельских жителей	(+, – в %) показатель посещений сельс./городс.
Участковым педиатрам	6,2	3,7	– 40,3
Участковым терапевтам	1,55	1,1	– 29,0
Врачам ОВП	0,66	1,3	+ 97,0
Узким специалистам	6,0	4,0	– 33,3

Таким образом, число посещений сельских жителей к участковым педиатрам, участковым терапевтам и узким специалистам в среднем на 34% меньше городских, что подтверждает наличие меньшей доступности сельского населения в ПМСП. Посещения к врачам ОВП сельских жителей почти в 2 раза больше городских жителей так, как большинство Центров и отделений ОВП размещены в сельской местности.

Анализируя работу врачей общей практики в Центрах и отделениях ОВП, расположенных в сельской местности и врачей ОВП отделений городской больницы мы наблюдаем следующую тенденцию.

### Список литературы

1. Калининская, А.А. Первичная медицинская помощь механизмы совершенствования / А.А. Калининская, С.И. Кузнецов, А.Ф. Стукалов // Ремедиум. -2008.-№ 1.-С. 13-17
2. Пинкус, Т.М. Повышение структурной эффективности системы здравоохранения области./ Т.М. Пинкус, М.А. Степчук, С.В. Абрамова // Проблемы экономики и управления. – Белгород, 2009. – №4. – С.181-183.
3. Эффективность работы врачей общей практики в Белгородской области / М.А. Степчук [и др.] // Менеджер здравоохранения. – М., 2009. – №10. – С. 12-15.
4. Степчук, М.А. Основные показатели деятельности ЛПУ и состояния здоровья населения Белгородской области / М.А. Степчук // Стат. сборник. – Белгород, 2009. – 285с.

### AVAILABILITY OF MEDICAL ASSISTANCE DURING HER PUNISHMENT

M.A. STEPCHUK<sup>1</sup>

T.M. PINKUS<sup>1</sup>

S.V. ABRAMOVA<sup>1</sup>

D.P. BOZHENKO<sup>2</sup>

<sup>1)</sup> **Medical information-analytical centre, Belgorod**

<sup>2)</sup> **Chernyansky central district hospital, Belgorod region**

**e-mail: m.stepchuk@km.ru**

The authors highlighted the issues of access to health care at the stages of its delivery to Russia and the Belgorod region: the definition of accessibility, the factors affecting its provision, the difficulties encountered and their solutions, different levels of access to health care in urban and rural population in the region.

Key words: availability of medical care.



## ЭКОЛОГИЯ И ЗДОРОВЬЕ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В СТРАНАХ АЗИИ

**БАЙДАР ХАЗИМ АЛИ  
МУЗАХИДУЛ ИСЛАМ  
А.А. АЛЬ САБУНЧИ**

*Российский государственный  
медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова, г. Москва.*

*e-mail: ali\_al-sabunchi@mail.ru*

В статье изложены данные об экологических проблемах стран Азии, которые можно разделить на два типа: первый – глобальные проблемы человечества, характерные для всего мира (загрязнение атмосферы техническими отходами, химизация среды обитания, угроза изменения климата и т.д.), второй тип – специфические проблемы, обусловленные особенностями развития этих государств. Бедность в сельских районах стран Азии, вызванная отставанием в технике и технологиях, не позволяет проводить сколько-нибудь эффективные экологические программы.

Ключевые слова: развивающиеся страны, неочищенная вода, загрязнение воздуха внутри помещений, отравления мышьяком.

Неблагоприятное экономическое положение и неудовлетворительные показатели экологической обстановки, которые наблюдаются сегодня в развивающихся странах, создают условия для формирования экологически зависимых заболеваний населения.

Более половины сельского населения стран Азии, использует открытые очаги для приготовления пищи и обогрева жилищ. Использование таких очагов приводит к загрязнению воздуха внутри помещений, что и является причиной 3,6% всех заболеваний органов дыхания и пневмонии. Чрезвычайно актуальной является проблема, связанная с тем, что более 1,1 миллиарда человек, в сельских районах страны не имеют доступа к доброкачественной питьевой воде. По оценкам ВОЗ в 2005 г. 1,6 миллиона детей в возрасте до 5 лет (в среднем, 4500 детей ежедневно) умирают от инфекционных заболеваний, передающихся водным путем, а также заболеваний, связанных с неблагоприятным химическим составом воды. В сельских районах лишь 64% населения имеет доступ к источникам безопасной питьевой воды.

Согласно глобальной оценке около двух миллионов человек умирают ежегодно преждевременно по причине загрязнения вод мышьяком. Большая часть этих смертей приходится на развивающиеся страны. Каждый день более 140 млн. человек в Южной Азии употребляют грунтовые воды, загрязненные мышьяком, что приводит, например, в Бангладеш к хронической интоксикации воздействия мышьяком и смертности сотен людей в год. Обычно это проявляется при длительном потреблении воды, содержащей неорганический мышьяк в незначительных концентрациях [1, 2, 3].

В связи со сказанным целью наших исследований явилось изучение и анализ эколого-гигиенической ситуации и состояния здоровья местного населения, а также разработка научно-обоснованных подходов по улучшению здоровья сельского населения Бангладеш, Ирака и Йемена.

Для этого было изучено качество воздуха внутри помещений в сельской местности Йемена и Ирака с учетом особенностей систем отопления и приготовления пищи и исследован характер питьевого водоснабжения и качество питьевой воды.

Исследования загрязненности воздуха внутри помещений в сельских районах Йемена и Ирака показало, что более половины сельского населения в домашнем хозяйстве (для приготовления пищи и обогрева жилищ) используют открытые очаги (табл.1).

Результаты анализов 100 проб воздуха в сельских районах, показали, что постоянное поступление дыма в воздух сельских домов, приводит к значительному загрязнению воздушной среды в жилых помещениях. В воздухе жилых помещений обнаружены концентрации следующих приоритетных химических веществ: твердых частиц – 75 мкг/м<sup>3</sup>, углекислого газа – 0,3%-0,2% мкг/м<sup>3</sup>, двуокси азота – 275 мкг/м<sup>3</sup>, диоксида серы – 30-45 мкг/м<sup>3</sup>. Средний уровень загрязнения воздуха внутри жилых помещений по данным нашего исследования превысил рекомендуемый ВОЗ по ряду показателей в

3-10 раз. Загрязнение воздуха в помещениях при эксплуатации открытых очагов, являются основной причиной заболеваний органов дыхания, в особенности женщин и детей из-за их присутствия внутри дома практически круглосуточно. Полученная достоверная ( $p < 0,05$ ) зависимость общей заболеваемости от состояния окружающей среды позволила установить, что наибольший вклад в заболеваемость населения этих районов вносит загрязнение воздуха внутри помещения (72%).

Таблица 1

**Процент (%) населения, которое использует разные источники энергии для приготовления пищи и отопления жилищ**

Источник	Город	Сельские районы
Открытые очаги	-	Более 75
Дрова	20	60
Природный газ	28	26
Уголь	30	32
Электричество	60	23

Вышеуказанная взаимосвязь заболеваемости населения с особенностями образа жизни, условиями обогрева жилого помещения и приготовления пищи с помощью открытых очагов подтверждается результатами проведенных нами исследований в сельских районах города Аль Сада (Йемен) и в сельских болотистых районах Ирака. При сравнении подобных данных с результатами обследования других сельских районов Ирака, где в бытовых целях шире используется газ и электричество установлено, что в этих районах болезни органов дыхания у населения регистрируются в 3 и более раз меньше (табл.2).

Таблица 2

**Число случаев (на 1000 населения) заболеваний органов дыхания в различных районах обследования.**

Заболевание	Район исследования			
	Сельские районы г. Аль Сада (Йемен)	Болотистые районы (Ирак)	Аль Харсса (Ирак)	Абу Аль Хассиб (контрольный) (Ирак)
Инфекционные заболевания органов дыхания (кроме пневмонии)	80	150	60	5
Пневмония	101	135	25	

За последние 4 года смертность детей в возрасте до 5-ти лет в сельских районах Ирака возросла на 20%. Изученные данные местных органов сельского здравоохранения свидетельствуют о том, что основными причинами смертности детского населения на селе являются заболевания органов дыхания и кишечные инфекции.

Очевидно, заболевания органов дыхания определяются слабостью защитной реакции организма в результате хронического действия дыма на слизистую оболочку органов дыхания (иммунная депрессия слизистых тканей).

В настоящее время на территории Бангладеш зафиксировано выщелачивание мышьяка из обогащенных этим элементом осадочных пород и поступление его в подземные воды. В результате более четверти из 4 млн. скважин Бангладеш характеризуются опасными концентрациями мышьяка в воде. [4, 2]. Так исследования, проведенные нами в сельских районах Газипур по определению концентрации мышьяка в подземных водных источниках, показали высокую концентрацию мышьяка в 40 пробах воды (табл. 3).

Результаты анализов 120 проб воды показали высокую концентрацию мышьяка в 40% скважин в деревне Фулвария до 1мг/л. В деревне Шрифалтоли 35% скважин содержали среднюю концентрацию мышьяка, около 0,841мг/л (табл. 3). Обнаружены также избыточные концентрации в питьевой воде железа, нитратов и марганца.



Таблица 3

**Средние показатели качества воды подземных водоисточников  
в сельских районах Газипур ( 120 проб)**

Показатель	Концентрация	Стандарт
РН	6,7	5,8 -8,0
Сухой остаток	650 мг/л	1000 мг/л
Мутность	5,6	10
Мышьяк	0,841 до 1 мг/л	0,05 мг/л
Железа	1 мг/л	0,54 мг/л
Кальций	78-120 мг/л	135 мг/л
Нитраты	96 мг/л	50 мг/л
Марганец мг/л	0,52 мг/л	0,1 мг/л

Результаты изучения медицинских карт больных в медицинских центрах и опрос местного населения выявили значительное распространение случаев хронического отравления мышьяком (табл. 4).

Таблица 4

**Заболеваемость населения в сельских районах Газипура 2010 г.  
(на 1000 населения)\***

Заболевания	Сельские районы Газипура				Город Газипур
	общее	мужчин	женщин	детей	общее
	239	92	92	55	1,1
Рак кожи		21	13	2	2
Воспаление почек		18	17	11	3,2
Рак мочевого пузыря		15	7	-	2,7
Потемнение кожи (диффузный меланоз)		25	20	10	

Как видно из табл. 4, следствием хронического отравления населения мышьяком могут стать рак кожи, воспаление почек и диффузный меланоз.

**Выводы:**

1. Более 50% сельского населения Бангладеш, Ирака и Йемена использует в домашнем хозяйстве для приготовления пищи и обогрева жилых помещений открытые очаги, что приводит к загрязнению воздуха твердыми частицами (75 мг/м<sup>3</sup>), углекислым газом (0,3%-0,2% мкг/м<sup>3</sup>), двуокисью азота (250-275 мкг/м<sup>3</sup>), диоксидом серы (30-45 мкг/м<sup>3</sup>). Использование в жилых домах газа и электричества для приготовления пищи и обогрева жилого помещения, позволило значительно улучшить состояние здоровья обследованных семей. У взрослого и детского населения снизилась регистрация случаев острого и обострения хронического бронхита с 78% до 43%.

2. Загрязненность воздуха помещений способствует высокому уровню заболеваний органов дыхания (до 150 случаев /1000 населения).

3. Использование населением Бангладеш питьевой воды с высокими концентрациями мышьяка (0,841 до 1 мг/л) определяет высокую заболеваемость людей раком кожи (36/1000), раком мочевого пузыря (22/1000), диффузным меланозом (55/1000).

4. Для улучшения состояния здоровья сельского населения в Бангладеш, Ираке и Йемене необходимо проведение санитарно-просветительной работы среди местного населения, улучшение вентиляции сельских домов, опечатать подземные водоисточники с высокой концентрацией мышьяка и обеспечить население доброкачественной



питьевой водой в цистернах, периодически проводить медицинские осмотры местного населения.

### Список литературы

1. Декларация тысячелетия Организации Объединенных Наций, подписанная в сентябре 2000 года.
2. ВОЗ: Мировая статистика здравоохранения 2009 года.
3. Глобальные и региональные изменения климата и их природные и социально-экономические последствия. – М.: «Геос», 2000, 420 с.
4. Организация Объединенных Наций: основные факты. - М.: Изд-во «Весь Мир», 2005. Последнее обновление информации: март 2006 года.

### ECOLOGY AND HEALTH OF POPULATION IN ASIA

BAIDAR HZIM ALI  
MUCHAHIDU ISLAM  
A.A. ALSABUNCHI

*Russian State Medical  
University, Moscow  
named after N.I. Pirogov*

*e-mail: ali\_al-sabunchi@mail.ru*

Environmental problems of developing countries can be divided into two types: the first - global problems of humanity, characteristic for the whole world (pollution, technical management, the threat of climate change, etc.), the second type - specific problems of these countries. Poverty in Rural Asia caused by the lag in technology, does not allow for any significant environmental programs. Simultaneously we can say that the main problems of the causes of poverty in rural communities and the environmental and hygienic factors which have great impact on the health of local people

Key words: developing countries, untreated water, indoor air pollution, arsenic poisoning.



# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617.735-007.281

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИНИПЛАЗМИНА С ЦЕЛЬЮ ИНДУКЦИИ ЗАДНЕЙ ОТСЛОЙКИ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА

**Х.П. ТАХЧИДИ<sup>1</sup>, Д.О. ШКВОРЧЕНКО<sup>1</sup>,  
И.Х. ШАРАФЕТДИНОВ<sup>1</sup>, С.В. НОВИКОВ<sup>1</sup>  
А.В. ШАЦКИХ<sup>1</sup>, К.С. НОРМАН<sup>1</sup>,  
Р.Ш. БИБИЛАШВИЛИ<sup>2</sup>, Н.А. СКРЫПИНА<sup>2</sup>,  
Л.В. ДИДЕНКО<sup>3</sup>, Н.В. ШЕВЛЯГИНА<sup>3</sup>,  
Е.Н. КРИКУН<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Москва

<sup>2</sup> ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалея РАМН, г. Москва

<sup>4</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: krikun@bsu.edu.r

Проанализирована роль задних гиалюидных слоёв стекловидного тела при патологии заднего отрезка глаза. Рассмотрены способы индукции задних гиалюидных слоёв стекловидного тела. Показано действие миниплазмينا на витреоретинальный интерфейс с помощью сканирующей электронной микроскопии.

Ключевые слова: задняя отслойка стекловидного тела, методы индукции задней отслойки стекловидного тела, миниплазмин.

**Введение.** Известно, что задние гиалюидные слои стекловидного тела, в норме плотно прилежащие к внутренней пограничной мембране сетчатки, являются существенным звеном в патогенезе витреоретинальных заболеваний, как например, пролиферативная диабетическая ретинопатия, идиопатические макулярные разрывы и предразрывы, витреомакулярный синдром, синдром Ирвина-Гасса, пролиферативная витреоретинопатия [2, 3, 11]. Принято считать, место контакта задних гиалюидных слоёв стекловидного тела (ЗГС СТ) и внутреннюю пограничную мембрану сетчатки (ВПМ), витреоретинальным соединением [1].

ВПМ образует десятый слой сетчатки и располагается на границе со стекловидным телом. ВПМ является единственной истинной мембраной сетчатки. В образовании ВПМ участвует как сетчатка, так и стекловидное тело. Состоит мембрана из четырех элементов: 1) коллагеновые волокна; 2) протеоглики (главным образом, гиалуроновая кислота) стекловидного тела; 3) базальная мембрана; 4) плазматическая мембрана мюллеровских клеток, возможно, и других глиальных клеток сетчатки [8]. Электронномикроскопически установлено, что коллагеновые волокна стекловидного тела, погруженные в протеоглики, вплетаются в базальную мембрану глиальных клеток. В работе Foos R. по электронномикроскопическому изучению витреоретинального со-

единения на трупных глазах было показано, что ВПМ включает в себя истинную базальную мембрану ("lamina densa"), которая имеет толщину около 600 ангстрем. Пластина отделяется от клеточных мембран однородным электронночувствительным пространством ("lamina rara") толщиной около 400 ангстрем. Витреальная поверхность ВПМ гладкая, в то время как ретиная неровная, согласно неправильному профилю Мюллеровских клеток [6].

Стекловидное тело (СТ) представляет собой прозрачный бесцветный гель, выполняющий стекловидную камеру (camera vitrea). Витреальный гель состоит из переплетающейся сети молекул гиалуроновой кислоты и коллагена II, IX, XI типов [4]. Исследования Worst с соавт. (1977г.), Махачевой З.А. (1994г.) показали, что стекловидное тело имеет определенную структуру, включающую два канала (оптико-цилиарный и лентикомокулярный) и три ряда цистерн.

ЗГС СТ или задний отдел СТ, представляет собой широкую полосу уплотнения коллагеновых волокон расположенных параллельно ВПМ. В области основания СТ коллагеновые волокна расположены перпендикулярно к сетчатке [9].

Различные заболевания заднего отрезка глаза, как например, отечно-гемморрагическая форма диабетической ретинопатии, персистирующее витреоретинальное прилежание, приводят к патологическим изменениям в ЗГС СТ.

В настоящий момент существует множество методик интраоперационного отделения ЗГС СТ с помощью эндовитреальных инструментов [11, 12]. Альтернативным методом отделения заднего гиалоида, как показал ряд экспериментальных исследований, является биохимическое отделение задней отслойки СТ или «фармакологический витреолизис» (Sebag J. 1998 г.). Данный термин используется в отношении различных ферментативных агентов изменяющих организацию молекул СТ [14]. Одними из самых перспективных ферментов являются модифицированные формы плазминогена и его фрагменты (рис. 1). За рубежом клинические испытания (с целью индукции ЗОСТ) проходит модифицированная форма плазмина под названием – микроплазмин (Arnd Gandorfer 2004, Marc D. de Smet 2009), (рис.2) [5, 7, 13].

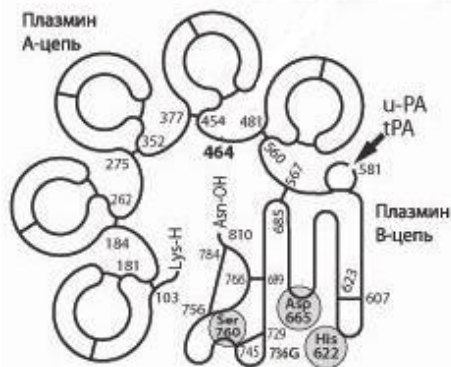


Рис. 1. Схема строения молекулы плазмина

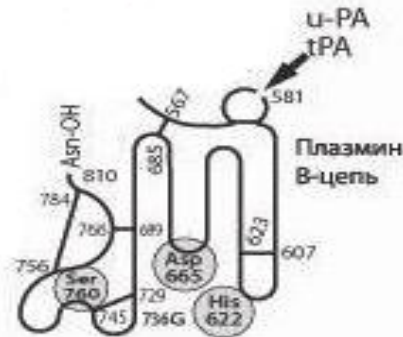


Рис. 2. Схема строения молекулы микроплазмина

Российскими учеными в ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий была получена новая оригинальная патентозащищенная рекомбинатная форма модифицированного плазмина которая была названа миниплазмином (рис.3).

**Целью работы** явилось изучение влияния миниплазмина на витреоретинальное соединение глаз экспериментальных животных.

**Методы.** В данном исследовании использовали свежие энуклеированные свиные глаза (всего 10 глазных яблок), которые были поделены на 2 группы: контроль и опыт (по 5 глазных яблок соответственно). В глаза, которые входили в опытную группу, вводили эндовитреально по 0,1мл миниплазмина в концентрации 175 мкг/мкл. В контрольные глаза вводили эндовитреально по 0,1мл физиологического раствора. Затем все препараты, входившие в эксперимент, инкубировали при комнатной температуре 120 мин., после чего они были зафиксированы по оригинальной методике с сохранением всех внутриглазных структур без применения растворов формальдегида, и

без высушивания в спиртах восходящей концентрации. Далее выполняли сканирующую электронную микроскопию поверхности сетчатки.



Рис. 3. Схема строения молекулы миниплазмина

**Результаты.** Данные сканирующей электронной микроскопии показали, что в контрольной группе исследований во всех препаратах глазных яблок на поверхности сетчатки обнаруживались коллагеновые волокна стекловидного тела, что свидетельствует о тесном прилежании его задних гиалоидных слоев к сетчатке (рис.4).

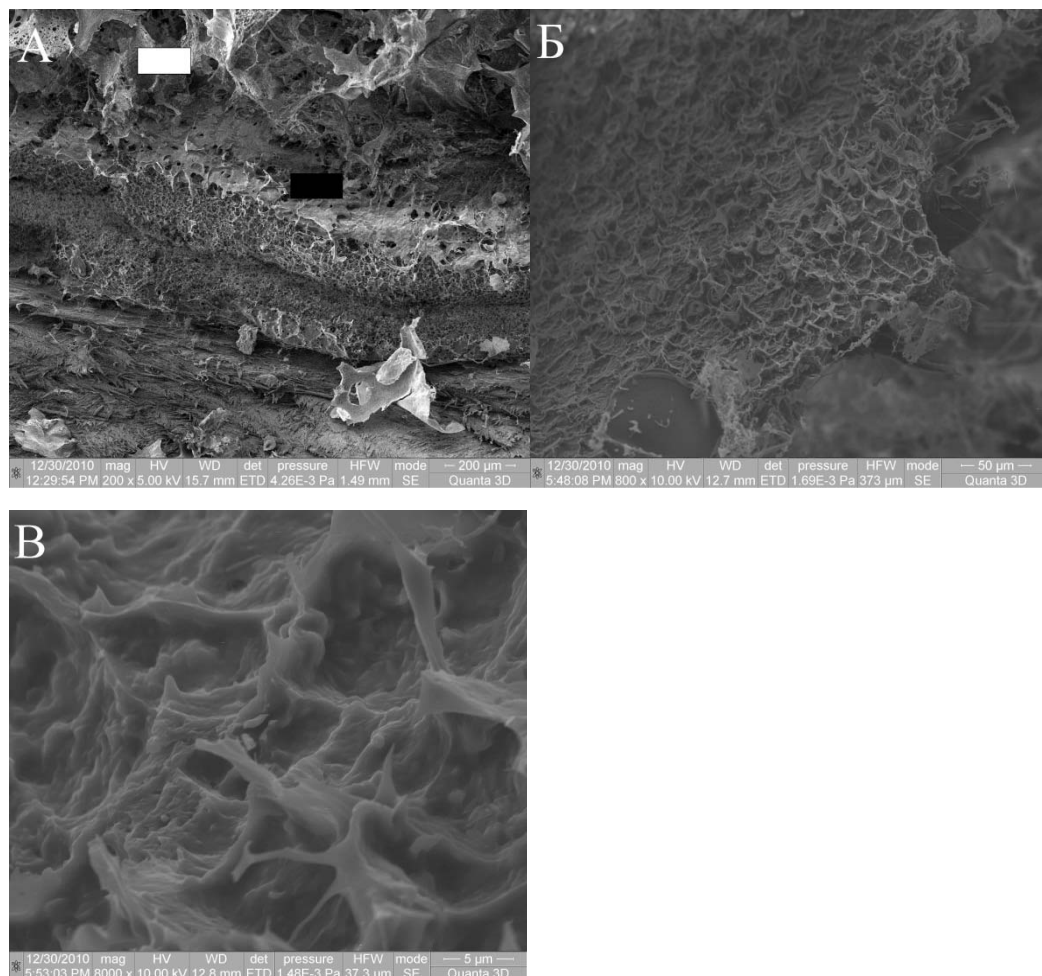


Рис. 4. Сканирующая электронная микроскопия витреоретинального соединения после введения физиологического раствора

- А.  стекловидное тело,  - сетчатка (увеличение  $\times 200$ )  
 Б. Поверхность сетчатки (увеличение  $\times 800$ ), В. Поверхность сетчатки (увеличение  $\times 8000$ )

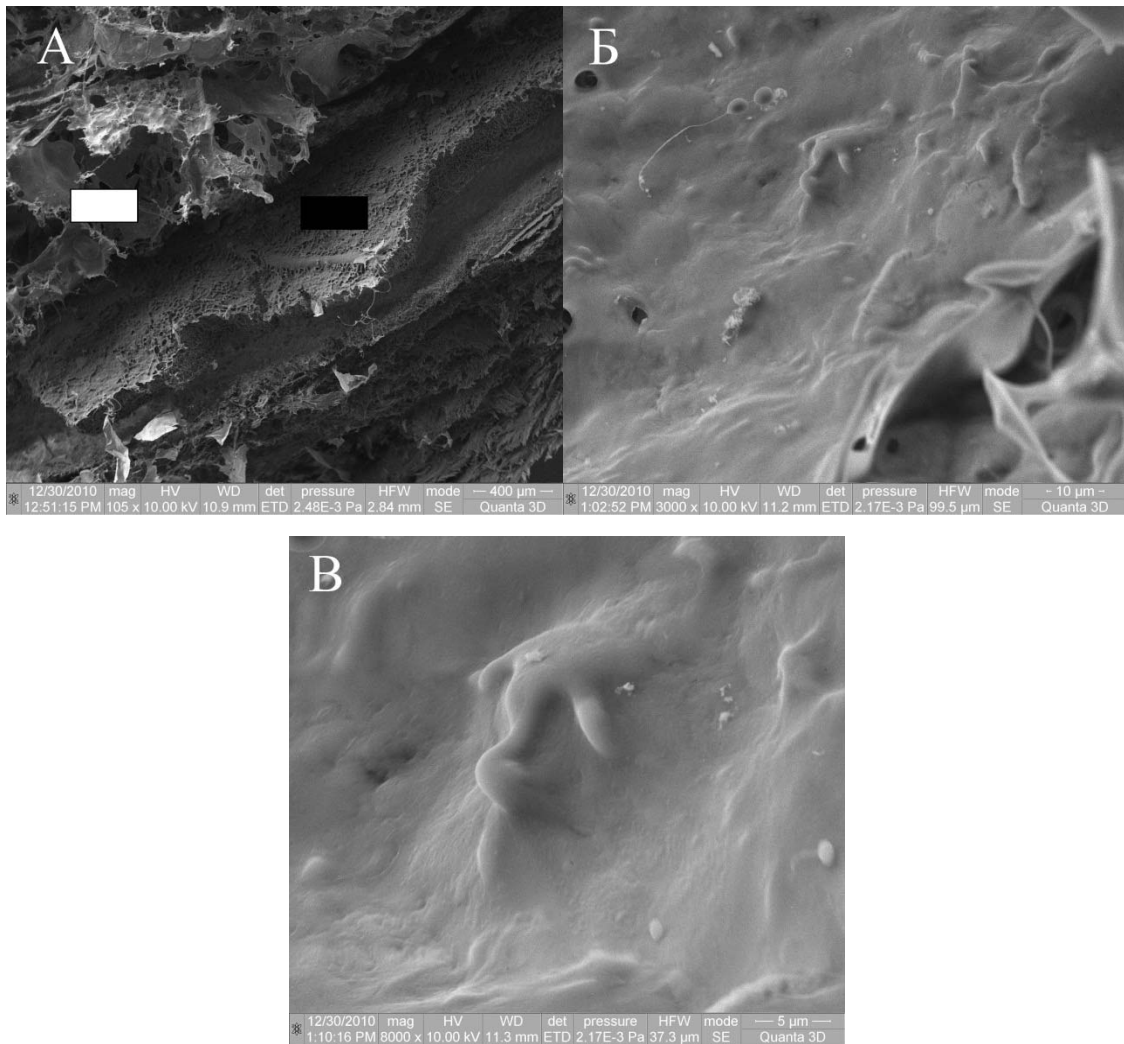


Рис. 5. Сканирующая электронная микроскопия витреоретинального соединения после введения миниплазмينا

- A.  – стекловидное тело,  - сетчатка (увеличение × 105)  
 Б. Поверхность сетчатки (увеличение × 3000)  
 В. Поверхность сетчатки (увеличение × 8000)

В опытной группе исследований поверхность сетчатки, а именно её первый слой (ВПМ), становилась «гладкая» в четырех из пяти глазных яблок, то есть на ее поверхности отсутствовали коллагеновые волокна стекловидного тела (рис.5). В одном из пяти опытных глазных яблок эффект не был достигнут вследствие технической ошибки эксперимента.

**Выводы.** Миниплазмин при эндовитреальном введении в концентрации 175 мкг/мкл и экспозицией 120 мин., по данным сканирующей электронной микроскопии, вызывает индукцию задней отслойки стекловидного тела в препаратах глазных яблок экспериментальных животных. Полученные предварительные данные свидетельствуют об эффективности введения миниплазмينا, что позволит избежать применения многих оперативных вмешательств, значительно сократить риск послеоперационных осложнений, а также повысить качество лечения пациентов тяжёлыми формами витреоретинальных заболеваний.

#### Список литературы

1. Махачева, З.А. Анатомо-функциональное обоснование хирургических вмешательств на стекловидном теле при витреальной деструкции: дис. ... д-ра мед. наук/ З.А. Махачева – М., 1994. – С. 39-55, 67-71, 190-198.
2. Сдобникова, С.В. Роль удаления задней гиалоидной мембраны в трансквитреальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии: дис.... канд. мед. наук/С.В. Сдобникова. – М., 1997.- 67-68 с.



3. Федоров, С. Н. Влияние закрытой витректомии на функциональное состояние глаз и течение пролиферативной диабетической ретинопатии / С.Н. Федоров, З.М. Махачева, Я. И. Глинчук // Вест. Офтальмологии. – 1985. - №4. – С. 29-33.
4. Balazs, E.A. Structure of the vitreous gel / E.A. Balazs // Acta XVII Concilium Ophthalmologicum.- Toronto: University of Toronto Press, 1955.- Vol.II.- P.1019-1024.
5. de Smet, M.D. Microplasmin: ex vivo characterization of its activity in porcine vitreous / M.D. de Smet, C. Valmaggia, J. Zarranz-Ventura// Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2009. – Vol. 50. – P.814-819.
6. Foos, R.Y. Vitreoretinal juncture; topographical variations./ R.Y. Foos // Investigative Ophthalmology.- 1972.- Vol.11.- P.801-808.
7. Gandorfer, A Posterior vitreous detachment induced by microplasmin / A. Gandorfer, M. Rohleder, C. Sethi // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2004. – Vol. 45. – P.641-647.
8. Heegaard, S. Structure of the human vitreoretinal border region / S. Heegaard // Ophthalmologica. – 1994. – Vol. 208. – P. 82–91.
9. Hogan, M.J. The normal vitreous and its ultrastructure / M.J. Hogan // Advances in vitreous surgery /Ed.by Irvine A.R., O Malley C.- Illinois, 1976.
10. Visual field loss following vitreous surgery. / J.B. Kerrison [et al.]// Arch. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 114. – P. 564-569.
11. Machemer, R. A new concept for vitreous surgery. 1. Instrumentation / R. Machemer, J.-M. Parel, H. Buetter // Am. J. Ophthalmol. – 1972. – Vol. 73. – P. 1-7.
12. Macular Hole Surgery with Internal-limiting Membrane Peeling and Intravitreal Air./ D.Park [et al.]// Ophthalmol.- 1999.- Vol.106.- P.1392-1398.
13. Sakuma, T. Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabbit eyes. / T. Sakuma, M. Tanaka, A. Mizota. // Invest Ophthalmol Vis Sci. –2005. – Vol. 46. Vol. – P.3295-3299.
14. Sebag, J. The emerging role of pharmacologic vitreolysis / J. Sebag // Retinal Physician. - 2010. - March – P. 50-56.

## EXPERIMENTAL VALIDATION OF MINIPLAZMIN USING FOR POSTERIOR VITREOUS DETACHMENT

KH.P. TAKHCHIDI<sup>1</sup>, D.O.SHKVORCHENKO<sup>1</sup>  
I.H. SHARAFETDINOV<sup>1</sup>, S.V.NOVIKOV<sup>1</sup>  
A.V. SHATSKIH<sup>1</sup>, K.S. NORMAN<sup>1</sup>  
R. SH. BEABEALASHVILI<sup>2</sup>, N.A.SKRYPINA<sup>2</sup>  
L.V. DIDENKO<sup>3</sup>, N.V. SHEVLYAGINA<sup>3</sup>  
E.N. KRIKUN<sup>4</sup>

<sup>1)</sup> *The S. Fyodorov Eye Microsurgery  
Federal State Institution, Moscow*

<sup>2)</sup> *Russian Cardiology Research-Industrial  
Center, Moscow*

<sup>3)</sup> *Research Institute of epidemiology  
and microbiology named N.F. Gamalei,  
Moscow*

<sup>4)</sup> *Belgorod National Research University,  
Belgorod*

*e-mail:krikun@bsu.edu.ru*

We have analyzed possible role of posterior vitreous in pathogenesis of the pathology of posterior segment of the eye. Different methods of posterior vitreous induction were reviewed. It is shown action of miniplasmin on vitreoretinal interface with the help of scanning electronic microscopy.

Key words: posterior vitreous detachment, methods of posterior vitreous detachment induction, miniplasmin.

## **РЕАКЦИЯ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ МЫШЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОБИОТИКА «ЛИНЕКС» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ДИСБИОЗА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ МАГНИТНОГО ПОЛЯ ПОВЫШЕННОЙ НАПРЯЖЁННОСТИ**

**О.А. МЕДВЕДЕВА  
П.В. КАЛУЦКИЙ  
А.В. БЕСЕДИН  
Л.В. ЖИЛЯЕВА  
А.И. ЛАЗАРЕВ  
А.В. ИВАНОВ  
Е.В. ОСТАП  
С.К. МЕДВЕДЕВА**

*Курский государственный  
медицинский университет*

*e-mail: olgafrida@rambler.ru*

Изучено влияние пробиотика «Линекс» на пристеночную микрофлору толстого кишечника и функционально-метаболическую активность нейтрофилов крови мышей при дисбиозе, индуцированном гентамицином, в условиях воздействия магнитных полей различной напряжённости. Установлено, что применение линекса способствует более полному восстановлению облигатных представителей нормофлоры в муциновом слое толстой кишки именно в условиях магнитного поля повышенной напряжённости. Показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов крови мышей вне зависимости от напряжённости магнитного поля, в условиях которого они содержались, реагировали на терапию линексом снижением их значений.

Ключевые слова: дисбиоз, магнитные поля, микрофлора кишечника, нейтрофилы, линекс.

Многочисленные исследования последних лет доказали огромное значение кишечной микрофлоры для организма хозяина. Самые различные функции желудочно-кишечного тракта так или иначе связаны с жизнедеятельностью кишечной микрофлоры. Для организма человека состояние биоценоза кишечника имеет важное физиологическое значение [14]. Бактерии-симбионты обладают выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Доказано участие нормофлоры в обменных процессах организма, а также формировании иммунобиологической реактивности организма. Представители нормофлоры обладают высоким сродством к рецепторам энтероцитов. Прикрепляясь к ним, они уменьшают возможность патогенного воздействия на стенку кишечника со стороны болезнетворных микробов [1, 3]. Кроме того, нормофлора вызывает антигенное раздражение слизистой оболочки кишечника, тем самым потенцирует включение механизмов неспецифической резистентности, системного и местного иммунитета: увеличение синтеза иммуноглобулинов, пропердина, комплемента, лизоцима [1]. В результате антигенной стимуляции иммунной системы в организме человека создаётся и поддерживается общий пул иммуноглобулинов [2]. Ассоциативные связи между энтероцитами и микробными колониями нормофлоры приводят к формированию на поверхности интестинальных слизистых оболочек защитного биослоя, «уплотняющего» стенку кишечника и препятствующего проникновению в кровоток токсинов болезнетворных возбудителей [6].

Нормальная микробная флора с её специфическими функциями определяет биоценоз кишечника и экологическое равновесие. Нарушения микроэкологии кишечника получили название дисбактериоз, который сам не является нозологической единицей, но может быть серьёзной предпосылкой для развития различных заболеваний. К сожалению, число факторов, дестабилизирующих микробную экосистему, с каждым годом возрастает. Наиболее опасным является злоупотребление медикаментозными средствами, прежде всего антибиотиками, нерациональное питание, нервно-эмоциональные стрессы, нарушение экологии внешней среды, условий труда и быта.

Магнитное поле Земли является постоянным и средний показатель его напряжённости колеблется от 0,2 до 0,4 эрстед. Однако на отдельных территориях обнаружены магнитные аномалии, связанные с залеганием мощных пластов железосодер-





жащих руд, где этот показатель может увеличиваться в 3-5 раз и более. Уникальной в этом отношении является Курская магнитная аномалия, расположенная на территории Курской и Белгородской областей. В этом регионе напряжённость геомагнитного поля достигает 3,5-4 эрстед, тогда как фоновое значение геомагнитного поля (ГМП) не превышает, обычно, 0,45 эрстеда. Это даёт основание предположить, что в районе Курской магнитной аномалии могут возникнуть изменения биологических характеристик живых существ, а также будет происходить потенцирование воздействия электромагнитных полей и пребывание в аномальной зоне может оказать более глубокое влияние на здоровье человека.

В опубликованных нами ранее работах установлено, что магнитное поле аномальных характеристик само по себе является фактором, приводящим к изменениям в составе микробиоценоза, состоянии слизистой оболочки кишечника и функции иммунной системы организма животных. Кроме того нами было установлено, что сочетанное воздействие антибактериальных препаратов и магнитного поля аномальных характеристик вызывает более глубокие изменения, нежели каждый из перечисленных факторов в отдельности [5].

При устранении причин, вызывающих изменения в микрофлоре кишечника и при эффективной коррекции установленных изменений пробиотиками происходит восстановление состава нормальной микрофлоры и ее нарушений [7, 12]. Однако нельзя забывать о том, что не все причины дисбиотических изменений могут быть устранены. Сотни тысяч людей живут на территориях со значениями напряжённости геомагнитного поля, значительно превышающие фоновые. Поэтому **целью настоящего исследования** было изучить влияние пробиотического препарат «Линекс» на восстановление микробиоценоза толстого кишечника и функционально-метаболические характеристики фагоцитов мышей в условиях дисбиоза, вызванного введением антибиотика и влиянием магнитного поля аномальных характеристик.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент проводили на мышах линии СВА весом 18-20 грамм. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755). Все животные содержались при сходных условиях в отношении температуры, влажности, освещения, а также рациона питания. Животные были разделены на 5 групп: мыши 1-й группы находились при фоновых значениях геомагнитного поля на территории г. Курска – 0,45 эрстеда (ГМП-контроль); у животных 2-й, 3-й, 4-й и 5-й опытных групп моделировали дисбиоз. При этом мыши 2-й и 3-й групп находились в аномальном магнитном поле (АМП), сопоставимым по своим характеристикам с ГМП региона КМА (напряжённость 3 эрстеда) при предварительном «омагничивании» до моделирования экспериментального дисбиоза в течение 2 недель, а также всё остальное время эксперимента. Животные 4-й и 5-й групп (группы сравнения) находились при фоновых значениях геомагнитного поля на территории г. Курска. Экспериментальный лекарственный дисбиоз моделировался путём ежедневного внутрибрюшинного введения раствора гентамицина в течение 5 дней. Затем в 3-й (АМП-коррекция) и 5-й (ГМП-коррекция) опытных группах проводили 3-недельную коррекцию нормофлоры введением пробиотика «Линекс» в дозе, рассчитанной согласно инструкции с пересчётом на единицу массы животных (пробиотик вводили интрапищеводно при помощи калиброванной канюли). Во 2-й (АМП-дисбиоз) и 4-й (ГМП-дисбиоз) опытных группах животные не получали препарат для коррекции нормофлоры.

Для исследования пристеночной микрофлоры у мышей после выведения из опыта путём дислокации шейных позвонков забирали биоптаты толстого кишечника (слепой и прямой кишки), свободные от химуса. Материал помещали в стерильный фосфатный буфер (рН 6,0) в соотношении 1 мг ткани в 100 мкл раствора на срок 2 часа для разжижения муцина. Микробиологические исследования пристеночного муцина проводили согласно методике, предложенной Л.И. Кафарской и Н.А. Коршуновым [4, 9].

Из материала готовились мазки, которые окрашивали по Граму. Разведение исследуемого материала готовили до концентраций  $10^{-1}$ ;  $10^{-2}$ ;  $10^{-3}$ ;  $10^{-4}$  и по 0,1 мл суспензии соответствующего разведения засеивали на питательные среды (табл.1)



Идентификация выделенных культур проводилась на микробиологическом анализаторе «Multiscan-Ascent» с использованием коммерческих тест систем «Лахема-Чехия» ЭНТЕРОтест-16, СТАФИтест-16, СтрептоТест-16, ЭН-КОККУСтест-16, АРІ 20САux (BioMerieux 20 210).

Количество бактерий в 1 г биологического материала вычисляли по числу выросших колоний микроорганизмов - колониеобразующих единиц (КОЕ) при посеве из максимального разведения, где наблюдался рост не менее 10 колоний. При этом учитывали объём посевного материала. Для расчёта использовали следующую формулу:  $КОЕ = E / (k * v * n)$ , где КОЕ – колониеобразующая единица, E – общее количество бактерий, K – количество внесённого материала, v – количество чашек Петри, n – разведение материала. Количество выделенных микроорганизмов выражали в  $Ig$  КОЕ/г массы биологического материала.

Для оценки функционально-метаболической активности нейтрофильного звена врождённого иммунитета производили забор периферической крови животных. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов крови оценивалась по активности фагоцитоза (процент нейтрофилов, принимающих участие в фагоцитозе, из общего числа сосчитанных нейтрофилов); фагоцитарному числу (среднее число частиц латекса, поглощённых одним фагоцитом из числа сосчитанных полиморфноядерных лейкоцитов). Кислородзависимую активность бактерицидных систем нейтрофилов оценивали в тесте восстановления нитросинего тетразолия [10, 11]. Индекс стимуляции нейтрофилов (ИСН) рассчитывали как отношение диформаза-позитивных клеток в стимулированной реакции к диформаза-позитивным клеткам в спонтанной реакции НСТ-теста. Функциональный резерв нейтрофилов (ФРН) определялся как разница между диформаза-позитивными клетками в стимулированной зимозаном реакции и диформаза-позитивными клетками в спонтанной реакции НСТ-теста.

Уровень миелопероксидазы определялся цитохимически по методу Грехема-Кнолля [8]. Состояние кислороднезависимых бактерицидных систем оценивалось по среднему гистохимическому коэффициенту при постановке лизосомально-катионного теста [13].

Статистическую обработку результатов исследования проводили путём вычисления средней арифметической (M) и средней ошибки средней (m); используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса. При оценке достоверности различий сравниваемых данных за уровень значимости принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** После курса пробиотической терапии препаратом «Линекс», количественное содержание таких представителей облигатной флоры, как лактобактерии, в группе мышей, подвергавшихся воздействию магнитного поля аномальных характеристик не претерпело достоверных изменений и продолжало оставаться достоверно ниже показателей группы контроля (табл.2). Что касается коррекции дисбиоза при фоновых значениях напряжённости геомагнитного поля, то после применения пробиотика отмечалось ещё большее снижение исследуемого показателя. Причём, если до начала терапии линексом численность лактобактерий не отличалась в группах АМП-дисбиоз и ГМП-дисбиоз, то после её окончания значения показателя группы ГМП-коррекция были достоверно ниже показателя в группе АМП-коррекция.

Что касается бифидобактерий, то использованная пробиотическая терапия как при аномальных, так и при фоновых значениях магнитного поля приводило к увеличению их содержания до уровня показателя группы контроля.

Коррекция дисбиотического состояния у мышей при фоновых значениях геомагнитного поля привело к элиминации из состава микрофлоры негемолитических вариантов кишечной палочки, тогда как в условиях воздействия аномального магнитного поля их содержание не изменилось и продолжало оставаться достоверно ниже показателей группы контроля ( $Ig$   $3,45 \pm 0,34$  и  $Ig$   $4,83 \pm 0,28$  соответственно).

Применение линекса не оказало достоверного влияния на количественные показатели бактерий рода энтеробактер: независимо от характеристики напряжённости магнитного поля их число продолжало оставаться достоверно ниже контроля.



Что касается представителей рода сальмонелла, то введение гентамицина не вызвало достоверного снижения их количества в группе АМП-дисбиоз, тогда как в группе ГМП-дисбиоз наблюдался рост показателя ( $Ig_{6,1 \pm 0,65}$  в опыте и  $Ig_{5,14 \pm 0,25}$  – в контроле). При этом использование пробиотика привело к тому, что сальмонеллы не определялись в составе микрофлоры обеих опытных групп.

Среди микроорганизмов муцинового слоя толстого кишечника животных опытных групп ГМП-коррекция и ГМП-дисбиоз цитробактер не выделяли, тогда как в опытной группе АМП-коррекция значение  $Ig$  КОЕ/г этих бактерий составило  $3,05 \pm 0,21$ , что меньше значений контроля ( $Ig_{6,07 \pm 0,34}$ ) на 50% и достоверно не отличалось от значения определяемого показателя в группе АМП-дисбиоз ( $Ig_{3,27 \pm 0,13}$ ).

Гемолитические энтерококки в опытных и контрольной группах не выделены. Что касается негемолитических вариантов энтерококков, то исходно повышенное после моделирования лекарственного дисбиоза их содержание вследствие терапии линексом достоверно снизилось как в группе АМП-коррекция ( $Ig_{3,75 \pm 0,28}$ ), так и в группе ГМП-коррекция ( $Ig_{3,23 \pm 0,2}$ ). Сопоставление этих значений с данными группы контроля ( $Ig_{3,83 \pm 0,18}$ ) показало, что в случае воздействия аномального магнитного поля наблюдалась коррекция изменённого показателя, а под влиянием фонового геомагнитного поля – снижение его ниже данных контроля.

Стрептококки во всех опытных группах не выделялись, тогда как значение  $Ig$  КОЕ/г этих бактерий в контроле составляло 4,8.

Негемолитические стафилококки у животных группы контроля не определялись, в отличие от опытных групп. Причём в группе АМП-коррекция, значение КОЕ составило  $Ig_{2,75 \pm 0,18}$ , что было практически вдвое меньше, чем в группе АМП-дисбактериоз ( $Ig_{5,12 \pm 0,25}$ ) и на 17% больше, чем в группе ГМП-коррекция ( $Ig_{3,23 \pm 0,15}$ ). При этом показатель группы ГМП-коррекция был на 35,5% меньше, чем в группе ГМП-дисбиоз. Гемолитические стафилококки не выделялись ни в одной из групп, кроме группы АМП-дисбиоз.

Представители дрожжеподобных грибов рода кандиды не входили в состав микрофлоры муцинового слоя толстого кишечника мышей контрольной группы. Появление этих микробов в составе флоры в значительных количествах зарегистрировано после воздействия гентомицином. После использования пробиотических бактерий в качестве препаратов, корригирующих состав микрофлоры, отмечено их уменьшение: в группе АМП-коррекция на 22,8%, а в группе ГМП-коррекция – на 14%.

Характеризуя функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови мышей необходимо отметить, что введение гентамицина в условиях воздействия геомагнитного поля фоновых характеристик приводило к изменению только 2-х показателей – увеличению уровня миелопероксидазы и снижению значений спонтанного НСТ-теста (табл.3). В то же время после терапии линексом наблюдались изменения (снижение) всех изученных показателей. В результате значения всех показателей группы ГМП-коррекция стали достоверно ниже группы контроля.

В группе в АМП-дисбиоз, в отличие от группы ГМП-дисбиоз, развитие нарушений состава микрофлоры сопровождалось изменением практически всех характеристик функционально-метаболической активности нейтрофилов. При этом значения фагоцитарной активности, фагоцитарного числа, завершённости фагоцитоза, индекса активности фагоцитов, уровни лизосомальных катионных белков и миелопероксидазы достоверно превышали показатели группы контроля. Ниже контрольных были только значения стимулированного НСТ-теста, индекса стимуляции и функционального резерва нейтрофилов. После использования пробиотика исходно повышенные показатели подверглись уменьшению, причём до значений, достоверно более низких, чем в контроле. Уменьшились также значения и спонтанного НСТ-теста, что на фоне отсутствия изменений со стороны стимулированного НСТ-теста привело к увеличению функционального резерва нейтрофилов, который, однако, по-прежнему был ниже контрольных цифр.

Сопоставляя значения исследованных показателей у мышей с дисбиозом до и после коррекции линексом в условиях воздействия магнитного поля различной напряжённости можно отметить, что до начала терапии только уровень стимулированного НСТ-теста, индекс стимуляции и функциональный резерв нейтрофилов мышей

группы АМП-дисбиоз был ниже значений группы ГМП-дисбиоз. Значения остальных показателей были достоверно выше. После коррекции дисбиоза все показатели группы АМП-коррекция (кроме фагоцитарного числа и индекса активности фагоцитов) достоверно превышали значения мышей группы ГМП-коррекция.

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что пероральное применение линекса на фоне лекарственного дисбиоза и аномально-го воздействия магнитного поля способствует более полному восстановлению облигатных представителей нормофлоры в муциновом слое толстой кишки. При этом наблюдается увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов идентифицированных как негемолитические и гемолитические стафилококки, которые считаются нетипичными микроорганизмами для кишечного микробиоценоза, относящихся к группе транзиторных. Появление этих бактерий в желудочно-кишечном тракте может привести к воспалительным процессам, пищевой токсикоинфекции.

Показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов крови мышей вне зависимости от напряжённости магнитного поля, в условиях которого они содержались, реагировали на терапию линексом снижением их значений. При этом необходимо отметить, что в условиях воздействия геомагнитного поля фоновых характеристик формирование дисбиотического процесса не сопровождалось развитием нарушений фагоцитарного звена врождённого иммунитета. При воздействии же аномального магнитного поля изменялись исходно разбалансированные показатели.

В заключение, хотелось бы отметить, что, несмотря на длительную историю антибактериальной терапии и множество работ, посвящённых коррекции её побочных эффектов, эта проблема остаётся актуальной. Каждый врач, назначая антибактериальный препарат, лишней раз должен продумать тактику терапии и целесообразность данного назначения [14].

#### Список литературы

1. Ардатская, М.Д. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н.Минушкин // *Consiliummedicum* / Приложение Гастроэнтерология.-2006.-№2-С.4-18.
2. Бельмер, С.В. Антибиотикоассоциированный дисбиоз у детей /С.В. Бельмер // *Русский медицинский журнал*.- №1.-2004-С.14-16
3. Дисбактериоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / Под редакцией проф. Ткаченко Е.И., проф. Суворова А.Н.- СПб: Спецлит., 2007.- 238с.
4. Ефимов, Б.А., Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища / Б.А. Ефимов, Л.И. Кафарская, В.М.Коршунов // *Журнал микробиологии*. - 2002.- №4.- С.72-78.
5. Исследование пристеночной микрофлоры кишечника мышей в условиях аномального магнитного поля в норме и при экспериментальном дисбиозе / О.А.Медведева, П.В. Калуцкий, А.В.Беседин и др.// *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2010. - №2. - С.15-20
6. Калмыкова, А.И. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков /А.И.Калмыкова, В.Г. Селяцкая, Н.А. Пальчикова и др.- Новосибирск, 2007. - 280С.
7. Копанев, Ю.А., Алешкин В.А. Дисбактериоз кишечника и дисбиотические реакции у детей / Ю.А. Копанев, В.А. Алешкин // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского* -2002 - №6 - С.100-103.
8. Нарциссов, Р.П. Критерии лабораторной диагностики болезней / Р.П. Нарциссов // *Лаб. Дело*. – 1964. - № 3. - С.150-151.
9. Несвижский, Ю.В., Микробиоценоз пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта крыс с индуцированным дисбиозом / Ю.В.Несвижский, Е.А.Богданов, В.В.Зверев, А.А.Воробьев А.А.// *Журнал микробиологии*.- 2007.-№3.- С.57-60.
10. Определение функциональной активности нейтрофилов в тесте восстановления нитросинеготетразолия / Ю.И. Бажора, В.Н. Тимошевский, П.З. Протченко, А.Н. Головченко // *Лаборатор. дело*. – 1981. - № 4. - С. 198-200.



11. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: методич. рекомендации / сост. М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. - Казань, 1979. - 14 с.
12. Хавкин, А.И., Терапия антибиотик - ассоциированного дисбактериоза / А.И.Хавкина, Н.С. Жихарева // Медицинский научный и учебно-методический журнал – 2007. -№38. - С.30-44.
13. Шубич, М. Г. Выявление катионных белков в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего /М.Г. Шубич // Цитология. – 1974. – № 10. – С. 1321 - 1322.
14. Glanfrilli, P.M. Normal intestinal flora in children and their changes in pathological conditions / P.M. Glanfrilli // Ann Ist super Sanita.1986.-22.-№ 3.-P.783-789.

## THE REACTION OF MUCOSA LARGE INTESTINE MICROFLORA AND BLOOD NEUTROPHILS FUNCTIONAL-METABOLIC ACTIVITY INDICATORS OF MICE UNDER THE USAGE OF PROBIOTIC "LINEX" FOR THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL MEDICINE INDUCED DYSBIOSIS IN THE CONDITIONS OF HIGH TENSION MAGNETIC FIELD INFLUENCE

O.A. MEDVEDEVA  
P.V. KALUTSKY  
A.V. BESEDIN  
L.V. ZHILYAEVA  
A.V. IVANOV  
E.V. OSTAP  
S.K. MEDVEDEVA

**Kursk State Medical  
University**

**e-mail:olgafrida@rambler.ru**

The influence of probiotic "Linex" on mucosa large intestine microflora and blood neutrophils functional-metabolic activity indicators of mice with dysbiosis, induced gentamicin, under the influence of varying intensity magnetic fields studied. It has been established that application of "Linex" promotes a full restoration of the normal flora obligate representatives in musin layer of large intestine namely in the high tension magnetic field action. Indicators of mice blood neutrophils functional-metabolic activity, regardless of the magnetic field strength, in which conditions they were kept, respond to "Linex" therapy by decreasing their values.

Key words: dysbiosis, magnetic fields, intestine microflora, neutrophils, linex.

## ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНЫХ РАН С ПРИМЕНЕНИЕМ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ МАЗЕЙ НА ОСНОВЕ ЭНТЕРОСГЕЛЯ

**А.Ю. ГРИГОРЬЯН**  
**А.И. БЕЖИН**  
**Т.А. ПАНКРУШЕВА**  
**А.В. ИВАНОВ**  
**Л.В. ЖИЛЯЕВА**  
**Е.В. КОБЗАРЕВА**

*Курский государственный  
медицинский университет*

*e-mail: arsgrigorian@mail.ru*

В статье представлен анализ использования многокомпонентных мазей на основе энтеросгеля с иммобилизованными формами фурацилина с метилурацилом, хлоргексидина биглюконата с метилурацилом и гексэтидина с метилурацилом для лечения экспериментальных гнойных ран. Выполнено 5 серий экспериментов, в 1-й проводилось моделирование гнойной раны без лечения, во 2-й - лечение 70% гелем энтеросгеля, в 3-й - лечение иммобилизованной формой фурацилина с метилурацилом, в 4-й - лечение иммобилизованной формой хлоргексидина биглюконата с метилурацилом, в 5-й - лечение иммобилизованной формой гексэтидина с метилурацилом. Течение раневого процесса оценивалось на основании внешних клинических, планиметрических, микробиологических и гистологических данных. Выявлена эффективность лечения разработанными мазями в 3-ей и 4-ой сериях в первую и вторую фазы раневого процесса.

Ключевые слова: гнойная рана, лечение ран, энтеросгель, фурацилин, хлоргексидина биглюконат, гексэтидин, метилурацил.

Несмотря на разработку и внедрение новых методов лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и гнойными послеоперационными осложнениями (гипербарическая оксигенация, лазеро-, магнитотерапия, управляемая абактериальная среда и др.), использование метода лечения ран под повязкой является основным благодаря его доступности, простоте применения и экономической выгоде [2, 5, 8, 10]. Среди лекарственных средств наружного применения широко используются мази и гели на основах, которые не травмируют поврежденную поверхность при нанесении на рану, обеспечивают дренаж ран, а лекарственные вещества, входящие в их состав, обеспечивают необходимое лечебное действие [1, 6, 9]. Перспективным направлением является разработка и применение мазей разнонаправленного действия, которые сочетали бы в себе такие свойства как широкая антимикробная активность, высокая дегидратирующая способность, стимуляция регенерации тканей [3, 4, 7].

В связи с этим, **целью** нашего исследования явилось изучение в сравнительном аспекте ранозаживляющих свойств многокомпонентных мазей полифакторного действия на основе энтеросгеля, включающих в себя один из антисептиков (фурацилин, хлоргексидина биглюконата, гексэтидин) в сочетании со стимулятором процессов регенерации – метилурацилом в первую (I) и вторую (II) фазы раневого процесса.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования послужили мази, состав которых разработан совместно коллективами кафедр фармацевтической технологии и оперативной хирургии и топографической анатомии имени профессора А.Д. Мясникова КГМУ: состав 1: метилурацил (ФС 42-0256-07) - 2,0 г, фурацилин (ФС 42-2522-88) - 0,2 г, энтеросгель (ФСП 42-0533540704) - 70,0 г, вода очищенная (ФС 42-2619-97) - 29,8 г.

Состав 2: метилурацил (ФС 42-0256-07) - 2,0 г, раствор хлоргексидина биглюконата (ТУ 9158-002-76922630-2005) 0,05% - 30,0 г, энтеросгель (ФСП 42-0533540704) - 70,0 г.

Состав 3: метилурацил (ФС 42-0256-07) - 2,0 г, гексэтидин (НД 42-59737) - 30,0 г, энтеросгель (ФСП 42-0533540704) - 70,0 г.

В процессе исследования и разработки составов мазей применяли лекарственные и вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям действующей нормативно-технической документации.

Эксперименты *in vivo* выполнены на 150 белых крысах-самцах линии «Вистар» массой 180±20 г. Для исследования отбирались животные без внешних признаков заболевания, прошедшие карантин в виварии КГМУ. Все животные содержались в оди-

наковых условиях на стандартном пищевом рационе в соответствии с Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986 году. В зависимости от способа лечения экспериментальной гнойной раны животные распределены на 5 серий по 30 в каждой. В качестве контроля для опытных серий использовали лечение 70% гелем энтеростегля, а для контроля эффективности лечения 70% гелем энтеростегля использовали модель нелеченой раны.

В 1-ой серии животным производили ежедневную обработку ран только 3% раствором перекиси водорода. Во 2-ой серии ежедневно производили обработку ран 3% раствором перекиси водорода и наложение марлевой салфетки с 70% гелем энтеростегля. В 3-ей, 4-ой и 5-ой серии ежедневно производили обработку ран 3% раствором перекиси водорода и наложение марлевой салфетки с мазью состава 1, 2 и 3, соответственно.

Всем животным под эфирным наркозом в стерильных условиях моделировалась гнойная рана размером 15x15 мм по методике П.И. Толстых (1976 г.). На 3-и сутки (через 48 ч) после моделирования у всех животных формировался абсцесс со всеми характерными признаками воспаления. Определяли площадь исходной раны путем нанесения контура на прозрачную пленку, которую накладывали на миллиметровую бумагу и определяли площадь раны, дальнейшие измерения проводили на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е, 15-е сутки.

Течение раневого процесса у экспериментальных животных оценивали клиническим методом: фиксировали сроки ликвидации отека окружающих тканей, сроки очищения раны, появления грануляций, начала краевой эпителизации и полного заживления раны.

Используя планиметрический метод исследования Л.Н. Поповой, определяли площадь раны, процент уменьшения ее площади (ПУП), скорость заживления ран по формулам 1 и 2:

$$\text{ПУП} = ((S_0 - S) / S_0) \times 100, (1)$$

где: ПУП – процент уменьшения площади,  $S_0$  – исходная средняя площадь ран на начало лечения,  $S$  – средняя площадь ран на момент измерения.

$$\text{СЗ} = (\text{ПУП}_1 - \text{ПУП}_0) / T, (2)$$

где: СЗ – скорость заживления,  $\text{ПУП}_1$  – процент уменьшения площади ран от исходной на момент измерения,  $\text{ПУП}_0$  – процент уменьшения площади ран при предыдущем измерении,  $T$  – количество дней между измерениями.

При проведении микробиологических исследований определяли количественное содержание микроорганизмов в 1 г ткани биоптата в динамике по формуле:  $N = n \times 10 \times 10$  (или 100, или 1000)  $\times K$ ,

где:  $N$  – количество микроорганизмов в 1 г биоптата,  $n$  – количество микроорганизмов, выросших на чашке, 10 – пересчет на 1 г суспензии, 10, 100 или 1000 – разведение материала, засеянного на чашку, с которой ведут подсчет колоний,  $K$  – коэффициент пересчета навески на 1 г биоптата.

Проводили гистологическую оценку раневых биоптатов, приготовленные парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином, и морфометрическое исследование клеточного состава инфильтрата, который выражали в процентах.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов однофакторного дисперсионного анализа с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и программы «Биостатистика». Вычисляли средние арифметические ( $M$ ), средние ошибки средних ( $m$ ); достоверность между контролем и опытными сериями оценивали по критерию Стьюдента; достоверность между опытными сериями оценивали по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони.

**Результаты собственных исследований.** В результате экспериментального моделирования ран все животные выжили, они содержались в одинаковых условиях, доступ к пище и воде был свободный.

После моделирования гнойной раны на 1-е сутки во всех экспериментальных сериях отмечали отек, гиперемию и инфильтрацию окружающих тканей и краев ран, обильное гнойное отделяемое, налет фибрина с участками некроза на дне ран.

Анализ данных свидетельствует (табл. 1), что во 2-ой серии по сравнению с 1-ой сокращались сроки купирования отека и начала эпителизации в 1,2 раза, очищения

раны и начала появления грануляций в 1,3 раза. Купирование отека наступало в 3-ей серии по сравнению со 2-ой в 1,9 раза быстрее, в 4-ой – в 1,8 раза быстрее. Очищение раны в 3-ей и 4-ой серии по сравнению со 2-ой наступало в 1,5 раза быстрее, начало появления грануляций – в 2,2 и в 2,1 раза быстрее, соответственно. Начало эпителизации – в 2,0 раза быстрее. Все различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). В 5-ой серии по сравнению со 2-ой и между 3-ей и 4-ой сериями достоверных отличий по вышеописанным признакам не выявлено. Однако, отличия в 5-ой серии по сравнению с 3-ей и 4-ой достоверны.

Таблица 1

**Динамика клинического течения раневого процесса (M±m)**

Серии	Способ лечения	Клинические признаки (сутки)			
		исчезновение перифокального отека	очищение раны	появление грануляций	начало краевой эпителизации
1	Модель гнойной раны (лечение 3% перекисью водорода)	8,4±0,31	10,1±0,24	10,8±0,32	10,2±0,23
2	Контрольная серия (лечение 3% перекисью водорода и 70% гелем энтеросгеля)	6,9±0,24 <sup>1</sup>	8,1±0,32 <sup>1</sup>	8,6±0,21 <sup>1</sup>	8,8±0,23 <sup>1</sup>
3	Опытная 1 (лечение 3% перекисью водорода и мазью состава 1)	3,7±0,31 <sup>2</sup>	5,6±0,24 <sup>2</sup>	4,0±0,32 <sup>2</sup>	4,4±0,23 <sup>2</sup>
4	Опытная 2 (лечение 3% перекисью водорода и мазью состава 2)	3,9±0,23 <sup>2</sup>	5,4±0,13 <sup>2</sup>	4,2±0,24 <sup>2</sup>	4,5±0,41 <sup>2</sup>
5	Опытная 3 (лечение 3% перекисью водорода и мазью состава 3)	7,1±0,11	8,4±0,32	7,4±0,31 <sup>2</sup>	7,9±0,42

<sup>1</sup> $P < 0,05$  (2-я серия сравнивалась с 1-ой серией) <sup>2</sup> $P < 0,05$  (3-я, 4-я, 5-я серии сравнивались со 2-ой серией)

Исходные экспериментальные раны были сопоставимы по своей площади (250,5±5,5 мм<sup>2</sup>). В 3-ей и 4-ой серии по сравнению с 5-ой достоверное различие по проценту уменьшения площади ран отмечается на всех сроках наблюдения, а между 3-ей и 4-ой сериями – достоверны до 10-х суток наблюдения. Результат анализа планиметрических данных наглядно представлен в таблице 2.

Максимальная скорость заживления ран в 1-ой, 3-ей и 5-ой серии наблюдается на временном отрезке 3-5 сутки (7,7±0,96, 17,8±0,49, 12,4±0,47%/сут.), во 2-ой и 4-ой – на временном отрезке 1-3 сутки (14,8±0,92, 16,5±0,47%/сут.). В 3-ей, 4-ой и 5-ой серии по сравнению со 2-ой скорость заживления ран достоверно выше ( $p < 0,05$ ) на 3-и – 10-е сутки наблюдения.

Обсемененность ран микроорганизмами во всех сериях на 1-е сутки составляла 14,1±1,61x10<sup>7</sup> КОЕ/г. Во 2-ой серии микробная обсемененность на всех сроках наблюдения достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в 1-ой. В 3-ей, 4-ой и 5-ой – достоверно меньше, чем во 2-ой на протяжении всего срока наблюдения. В 3-ей серии по сравнению с 4-ой достоверных различий по микробной обсемененности ран не отмечается. В 4-ой и 3-ей серии по сравнению с 5-ой различия по микробной обсемененности ран достоверны начиная с 5-х суток наблюдения. Результат анализа микробиологического исследования наглядно представлен в табл. 3.

Таблица 2

**Динамика изменения площади (S) и процента уменьшения площади (ПУП) ран у экспериментальных животных в процессе лечения (M±m)**

Серии	Параметры	1 сут	3 сут	5 сут	8 сут	10 сут	15 сут
		n=30	n=25	n=20	n=15	n=10	n=5
1	S раны (мм <sup>2</sup> )	249,9±0,97	223,4±1,31	175,8±2,62	131,7±2,74	114,5±2,54	69,0±2,92
	ПУП (%)	1,9±0,83	11,5±1,64	26,9±2,84	46,8±2,33	54,8±1,25	72,2±1,23
2	S раны (мм <sup>2</sup> )	229,2±2,23 <sup>1</sup>	154,1±2,84 <sup>1</sup>	138,0±2,71 <sup>1</sup>	124,5±2,68	113,5±2,23	32,4±1,12 <sup>1</sup>
	ПУП (%)	3,0±2,13	32,7±2,93 <sup>1</sup>	42,5±0,74 <sup>1</sup>	46,0±2,42	51,9±2,01	86,0±0,51 <sup>1</sup>
3	S раны (мм <sup>2</sup> )	249,3±1,20 <sup>2</sup>	193,4±1,70 <sup>2</sup>	103,7±1,79 <sup>2</sup>	57,1±1,90 <sup>2</sup>	24,1±1,29 <sup>2</sup>	1,2±0,20 <sup>2</sup>
	ПУП (%)	0,56±0,34	22,9±0,83 <sup>2</sup>	58,5±0,82 <sup>2</sup>	77,2±0,23 <sup>2</sup>	90,4±0,51 <sup>2</sup>	99,5±0,12 <sup>2</sup>
4	S раны (мм <sup>2</sup> )	248,4±1,34 <sup>2</sup>	165,2±1,53 <sup>2</sup>	115,8±1,31 <sup>2</sup>	50,4±1,08 <sup>2</sup>	15,6±0,37 <sup>2</sup>	0,6±0,25 <sup>2</sup>
	ПУП (%)	1,7±0,13	34,6±0,64	54,4±0,34 <sup>2</sup>	80,1±0,42 <sup>2</sup>	93,8±0,21 <sup>2</sup>	99,8±0,14 <sup>2</sup>
5	S раны (мм <sup>2</sup> )	254,2±1,13 <sup>2</sup>	212,4±1,64 <sup>2</sup>	149,4±1,06 <sup>2</sup>	99,7±1,18 <sup>2</sup>	48,8±1,18 <sup>2</sup>	20,4±0,51 <sup>2</sup>
	ПУП (%)	0,1±0,21	16,4±0,74 <sup>2</sup>	41,2±0,42	60,8±0,43 <sup>2</sup>	80,8±0,45 <sup>2</sup>	92,0±0,24 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>P<0,05 (2-я серия сравнивалась с 1-ой серией) <sup>2</sup>P<0,05 (3-я, 4-я, 5-я серии сравнивались со 2-ой серией)

Микроскопически раны на 1-е сутки после моделирования во всех сериях выглядели следующим образом: поверхность ран покрыта массивными фибринозными наложениями. Подлежащая ко дну раны соединительная ткань разрыхлена, инфильтрирована сегментоядерными лейкоцитами и единичными макрофагами, резко отечна. Отмечаются расширенные кровеносные сосуды. Встречаются очаги геморрагии диапедезного характера. Отек распространяется за пределы объема экспериментальной травмы.

На 5-е сутки в 1-ой серии раны покрыты фибрином, грануляции мощно инфильтрированы полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПЯЛ), отмечается выраженный отек подлежащей клетчатки. Во 2-ой серии отмечается расслоение дермы и распространение инфильтрата между слоями, в котором преобладают ПЯЛ. Отмечается расширение лимфатических капилляров, что говорит о затруднении оттока. В 3-ей серии под слоем покрытия – зона нейтрофильного инфильтрата, глубже – зона отека грануляций. В 4-ой серии отек глубоких слоев раны, над ним – инфильтрат, имеющий двухслойную организацию. В 5-ой серии в поверхностных слоях – инкорпорация фрагментов исследуемой мази, мощный воспалительный нейтрофильный инфильтрат, распространяющийся в мышцы.





Таблица 3

**Динамика изменения микробной обсемененности ран экспериментальных животных в процессе лечения (M±m)**

Серии	КОЕ в 1 г ткани				
	3 сут	5 сут	8 сут	10 сут	15 сут
	n=5				
1	85,9±2,12x10 <sup>6</sup>	50,5±1,84x10 <sup>6</sup>	40,9±3,15x10 <sup>5</sup>	39,6±0,83x10 <sup>5</sup>	22,3±0,94x10 <sup>5</sup>
2	72,1±1,85x10 <sup>6(1)</sup>	8,1±2,13x10 <sup>6(1)</sup>	15,0±2,54x10 <sup>5(1)</sup>	6,1±1,54x10 <sup>5(1)</sup>	11,2±0,72x10 <sup>4(1)</sup>
3	15,8±2,43x10 <sup>6(2)</sup>	7,5±2,15x10 <sup>5(2)</sup>	8,2±1,53x10 <sup>4(2)</sup>	12,1±2,23x10 <sup>3(2)</sup>	-*
4	13,2±1,83x10 <sup>6(2)</sup>	12,3±1,91x10 <sup>5(2)</sup>	9,3±1,12x10 <sup>4(2)</sup>	10,5±1,74x10 <sup>3(2)</sup>	-*
5	18,2±1,72x10 <sup>6(2)</sup>	45,1±2,34x10 <sup>5(2)</sup>	21,2±2,12x10 <sup>4(2)</sup>	73,8±1,64x10 <sup>3(2)</sup>	5,4±1,23x10 <sup>3(2)</sup>

<sup>1</sup>P<0,05 (2-я серия сравнивалась с 1-ой серией) <sup>2</sup>P<0,05 (3-я, 4-я, 5-я серии сравнивались со 2-ой серией)

\*Примечание: в 3-ей и 4-ой серии на 15-е сутки произвести забор материала не представлялось возможным, поскольку площадь ран составляла менее 2 мм<sup>2</sup>.

На 10-е сутки в 1-ой серии происходит дальнейшее заполнение раневого дефекта грануляционной тканью, которая покрыта фибриновыми наложениями. Инфильтрат распространяется на всю глубину грануляций. Во 2-ой серии поверхностные слои инфильтрированы. Зона инфильтрата узкая. Отмечаются массивный отек грануляционной ткани и клетчатки. В 3-ей серии рана чистая, продолжается эпителизация дна раны. В 4-ой серии по краю ранымолодой коллаген, небольшой отек грануляций и инфильтрат, распространяющийся под эпителизованные участки. В 5-ой серии инфильтрат, проникающий в мышцы, местами отмечается их некроз.

Анализ результатов морфометрии показал (табл. 4), что достоверные различия по клеточному составу между 1-ой и 2-ой серией выявлены лишь на 10-е сутки наблюдения, а между 3-ей и 4-ой серией достоверных различий не выявлено. Количество фибробластов и лимфоцитов было достоверно (p<0,05) больше, а гранулоцитов меньше в 3-ей и 4-ой серии по сравнению со 2-ой и 5-ой. Выявлено, что в 3-ей, 4-ой и 5-ой сериях количество макрофагов на 3-и сутки было достоверно больше, а на 8-е сутки достоверно меньше по сравнению со 2-ой.

Таблица 4

**Динамика изменения клеточного состава инфильтрата в процессе лечения (M±m), n=5**

Клеточные элементы	3 сутки	5 сутки	8 сутки	10 сутки
1	2	3	4	5
1 серия				
Фибробласты	27,8±0,58	32,4±0,75	36,8±0,66	40,2±0,37
Гранулоциты	58,2±0,58	53,4±0,40	48,0±0,84	44,0±0,45
Лимфоциты	7,0±0,32	7,2±0,37	7,8±0,66	8,6±0,51
Макрофаги	5,8±0,37	7,2±0,58	7,0±0,32	8,2±0,37
2 серия				
Фибробласты	31,0±1,18 <sup>1</sup>	33,8±0,49	36,4±0,51	43,6±1,12 <sup>1</sup>
Гранулоциты	55,8±1,32	51,0±0,45 <sup>1</sup>	45,2±0,97	40,4±0,51 <sup>1</sup>
Лимфоциты	6,2±0,37	7,2±0,37	8,4±0,51	8,8±0,37
Макрофаги	6,6±0,40	8,4±0,51	8,8±0,37 <sup>1</sup>	6,2±0,37 <sup>1</sup>
3 серия				
Фибробласты	31,2±1,93	40,8±1,93 <sup>2</sup>	52,2±1,16 <sup>2</sup>	54,6±0,51 <sup>2</sup>



Продолжение табл. 4

Гранулоциты	53,0±3,27	39,0±1,82 <sup>2</sup>	30,6±1,54 <sup>2</sup>	25,6±0,68 <sup>2</sup>
Лимфоциты	7,0±0,71	9,4±0,51 <sup>2</sup>	11,2±0,80 <sup>2</sup>	14,6±1,08 <sup>2</sup>
Макрофаги	12,2±0,37 <sup>2</sup>	9,0±0,32	7,4±0,51 <sup>2</sup>	6,4±0,24
4 серия				
Фибробласты	32,4±2,29	48,8±1,36 <sup>2</sup>	55,4±2,32 <sup>2</sup>	57,8±2,18 <sup>2</sup>
Гранулоциты	52,0±2,28	34,8±1,5 <sup>2</sup>	27,6±1,36 <sup>2</sup>	22,8±0,86 <sup>2</sup>
Лимфоциты	7,6±0,51 <sup>2</sup>	10,0±0,45 <sup>2</sup>	13,2±0,58 <sup>2</sup>	15,0±1,00 <sup>2</sup>
Макрофаги	12,4±0,75 <sup>2</sup>	8,2±0,58	5,6±0,68 <sup>2</sup>	6,2±0,49
5 серия				
Фибробласты	26,8±0,86 <sup>2</sup>	31,4±0,68 <sup>2</sup>	35,4±0,51	37,8±0,58 <sup>2</sup>
Гранулоциты	59,2±0,86 <sup>2</sup>	55,6±0,68 <sup>2</sup>	48,4±0,51 <sup>2</sup>	46,0±1,14 <sup>2</sup>
Лимфоциты	5,2±0,58	5,6±0,40 <sup>2</sup>	8,0±0,32	8,8±0,37
Макрофаги	9,0±0,32 <sup>2</sup>	7,2±0,73	6,6±0,68 <sup>2</sup>	7,0±0,84

<sup>1</sup>P<0,05 (2-я серия сравнивалась с 1-ой серией) <sup>2</sup>P<0,05 (3-я, 4-я, 5-я серии сравнивались со 2-ой серией)

Таким образом, применение мази состава 1 и 2 способствует сокращению сроков течения первой и второй фаз раневого процесса в 1,5-2,2 раза, лечение мазью состава 3 достоверно не отличается от контрольной серии по динамике изменения клинических признаков. Анализ полученных данных планиметрического исследования подтверждает высокую эффективность разработанных мазей состава 1 и 2, они способствуют полному заживлению ран в 3-ей и 4-ой сериях к 15-м суткам. Лечение разработанными мазями способствуют увеличению скорости сокращения площади ран в 3-ей, 4-ой и 5-ой сериях на временном отрезке 3-10-е сутки, что в 2,7-5,9 раз выше, чем во 2-ой серии. Разработанные мази состава 1 и 2 обладают достоверно более высокой антибактериальной активностью по сравнению с составом мази 3 и контролем. В 3-ей и 4-ой сериях отмечается быстрое очищение ран от лейкоцитарно-некротических масс и активный рост грануляционной ткани и эпителия, что так же подтверждается результатами морфометрического исследования.

#### Выводы

1. Применение иммобилизованной формы фурацилина с метилурацилом (состав 1) и хлоргексидина биглюконата с метилурацилом (состав 2) в лечении гнойных ран в I и II фазы раневого процесса способствуют сокращению площади ран в среднем в 1,5±0,36 раза, ускоряют течение I и II фазы раневого процесса в среднем в 1,9±0,28 раза, способствуют уменьшению микробной обсемененности ран в 50,4-58,1 раза, раннему очищению ран, обладают выраженной противовоспалительной активностью, способствуют раннему появлению грануляций и эпителизации раневой поверхности по сравнению с лечением 70% гелем энтеросгеля.

2. По сравнению с лечением 70% гелем энтеросгеля применение иммобилизованной формы гексэтидина с метилурацилом (состав 3) в лечении гнойных ран в I и II фазы раневого процесса способствует сокращению площади ран в среднем в 1,4±0,35 раза, по динамике изменения клинических признаков и морфометрии достоверных различий не выявлено, уменьшает микробную обсемененность ран в 8,3 раза, к 10-м суткам сохраняется массивная инфильтрация с некрозом мышц.

#### Список литературы

1. Алексеева, И.В. Разработка лекарственных форм для лечения ран / И.В. Алексеева // Фармация. – 2003. – №2. – С. 43-45.
2. Блатун, Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения / Л.А. Блатун // Consilium medicum: хирургия (прилож.). – 2007. – №1. – С. 9-16.
3. Профилактика раневой инфекции иммобилизованными антибактериальными препаратами / А.В. Воленко [и др.] // Хирургия. – 2004. – №10. – С. 54-58.

4. Воробьева, В.М. Влияние сорбента "ранесорб" на репаративные процессы гнойных ран /В.М. Воробьева// Фармация. – 2009. – №6. – С. 46-48.
5. Мониторинг штаммов *Staphylococcus aureus ssp. aureus*, изолированных при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей /С.В. Жилина [и др.]// Курский научно-практический вестник "Человек и Его Здоровье". – 2009. – №1. – С. 51-62.
6. Кузнецов, Н.А.и Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран /Н.А. Кузнецов, В.Г. Никитин// CONSILIUMmedicum: Хирургия (прилож.). – 2006. – №2. – С. 39-46.
7. Руденко, А.В. Сорбционное действие -энтеросгеля в отношении различных видов микроорганизмов / А.В. Руденко, И.В. Багдасаров, А.П. Брудько// Провизор. – 2005. – №10. – С. 42-43.
8. Supplemental Perioperative Oxygen and the Risk of Surgical Wound Infection: A Randomized Controlled Trial / F.J. Belda[et al.] // JAMA. – 2005. – Vol.294. – P. 2035-2042.
9. Tissue Penetration and Pharmacokinetics of Tigecycline in Diabetic Patients with Chronic Wound Infections Described by Using In Vivo Microdialysis /C.C. Bulik [et al.]// Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – Vol.54. – P. 5209-5213.
10. Healy, B. ABC of wound healing Infections /B, Healy, A. Freedman // BMJ. – 2006.– Vol.332. – P. 838-841.

## TREATMENT OF PURULENT WOUNDS BY USING MULTICOMPONENTAL OINTMENTS BASED ENTEROSGEL

A.Y. GRIGORYAN  
A.I. BEZHIN  
T.A. PANKRUSHEVA  
A.V. IVANOV  
L.V. ZHILYAEVA  
E.V. KOBZAREVA

**Kursk State Medical University**

**e-mail: arsgrigorian@mail.ru**

The article presents an analysis of the use of immobilized forms of antiseptics Furacilin with Methyluracil, Chlorhexidine bigluconate with Methyluracil, Hexetidine with Methyluracil for the treatment of experimental purulent wounds. Done 5 series of experiments in the 1st simulated purulent wounds without treatment, in the 2nd were treated with 70% Enterosgel, in the 3rd - treatment of the immobilized form of Furacilin with Methyluracil, 4th - treatment of the immobilized form of Chlorhexidine bigluconate with Methyluracil, 5th - treatment of the immobilized form of Hexetidine with Methyluracil. During the wound healing process was evaluated on the basis of external clinical, planimetric, microbiological and histological methods. Revealed the effective treatment developed ointments in the 3rd and 4th series of the first and second phases of wound healing.

**Key words:** purulent wound, healing of wounds, Enterosgel, Furacilin, Chlorhexidine bigluconate, Hexetidine, Methyluracil.



УДК 616.314-089.23-089.843:612.017.1-036.8]-092.9)

## ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ОРТОДОНТИЧЕСКИХ МИКРОИМПЛАНТАТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Д.Е. СУЕТЕНКОВ<sup>1</sup>****Г.С. ТЕРЕНТЮК<sup>2</sup>****Г.Н. МАСЛЯКОВА<sup>1</sup>****А.Л. КАРАГАЙЧЕВ<sup>3</sup>****А.В. ЛЯСНИКОВА<sup>4</sup>****О.В. МАТВЕЕВА<sup>5</sup>**

*<sup>1)</sup> Саратовский государственный  
медицинский университет  
имени В.И. Разумовского*

*<sup>2)</sup> Первая ветеринарная клиника, г.Саратов*

*<sup>3)</sup>Саратовский государственный  
университет имени Н.Г. Чернышевского*

*<sup>4)</sup> Саратовский государственный  
технический университет*

*<sup>5)</sup>Саратовский научно-исследовательский  
институт травматологии и ортопедии  
Росмедтехнологий»*

**e-mail: suetenkov@gmail.com**

Оценена динамика эффектов при использовании ортодонтических микроимплантатов с наноструктурными покрытиями, содержащими серебряные и золотые наночастицы. Обоснована безвредность применения подобных конструкций на животных.

Ключевые слова: ортодонтические микроимплантаты, наночастицы, перемещение зубов.

**Введение.** Скелетная опора, которую обеспечивают микроимплантаты, за последнее десятилетие значительно изменила клинику ортодонтической стоматологии [1-3]. Применяемые при этом силы колеблются в широких пределах, обеспечивая перенесение нагрузки на скелетные структуры без задействования периодонтальной связки и клеточных механизмов тканевой перестройки [4-6].

Ограничением в применении данного вида опоры могут служить как состояние костной ткани челюстей, их незначительный объем или повреждение, так и развивающиеся

Отрицательным моментом применения подобного подхода является наличие раны слизистой оболочки полости рта в области введения, а также травмирующее воздействие на минимальные по объему костные структуры альвеолярных и небных отростков челюстей [7-9]. Таким образом, достаточно ажурные костные структуры и слизистая оболочка полости рта находятся в состоянии хронического раздражения и необходимости реагировать на наличие микроимплантатов (раневой процесс, остеointеграция, погружной рост), что может отрицательно сказываться на организме пациента, динамике и выраженности ортодонтических эффектов [10, 11].

В своих работах одним из вариантов решения подобных проблем мы выбрали нанесение на поверхности микроимплантатов композитных покрытий, содержащих золото, серебро, хитозан и гидроксиапатит, которые позволяют модифицировать ответ макроорганизма на введение хирургических конструкций, а также оказывают антибактериальный и противовоспалительный эффекты [12-15]. Использование золота в покрытиях стоматологических имплантатов минимально изучено [16], а в отношении модификации поверхности ОМИ проводится впервые [17].

Реакция иммунной системы при применении ОМИ с модифицированной поверхностью нами выбрана как маркер важнейших механизмов обеспечивающих как поддержание гомеостаза, так и механизм блокады инфекционного процесса в тканях челюстей. Объектом изучения были выбраны крупные лабораторные животные (собаки), что определялось наличием достаточного объема костных тканей, возможностью соблюдения хирургического протокола установки ОМИ и рекомендациями ведущих разработчиков подобных конструкций [18-22].

**Методы.** В исследовании использовались титановые ОМИ производства «Плазма Поволжья» с покрытиями гидроксиапатитом, серебро-хитозан-повиаргол содержащими композициями.

Нанесение ГАП-покрытий производилось плазменным напылением. Нанокomпозитные покрытия на основе низкомолекулярного водорастворимого хитозана и декстран-сульфата содержащие наночастицы серебра были получены методом полиионной самосборки. Толщину получившихся покрытий определяли при помощи атомно-силовой микроскопии, при этом она составляла от 10 до 40 нм. Полиэтиленимин, хитозан, декстран-сульфат и серебросодержащий антисептик повиаргол были разведены в водном растворе 2 мг/мл. Хитозан и раствор металлических наночастиц наносились послойно. Подслоем использовался PEI для заряда поверхности стекла.

Отбор экспериментальных животных для проведения операций по введению имплантатов: 1 группа – контроль, 2 группа - опытная (имплантаты с модифицированной поверхностью), 3 группа - сравнение (титановые имплантаты).

Протокол введения имплантатов предусматривал общую анестезию с использованием 2 % ксилозина и золетила, формирование пилотного канала. Каждой собаке вводилось по 2 однотипных имплантата. Прочность фиксации определялась с помощью периостетометрии. Нагрузку микроимплантатов проводили никелидтитановыми пружинами с силой воздействия 100 мг. На каждую собаку оформлялся протокол наблюдения, в которых отражены все изменения в динамике наблюдения. Животные наблюдались в течение 21 дня.

В постоперационный период проводили ежедневный клинический осмотр, измерение температуры тела, орошение слизистой полости рта бидистиллированной водой, фотографирование. В динамике исследования на 1, 3, 7, 14, 21 сутки наблюдения после операции определяли динамику изменения массы тела, проводили общий анализ крови, определение биохимических показателей сыворотки крови, уровней щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, общего белка, бикарбоната, кальция. Из иммунологических показателей собак: исследование антителообразования по содержанию в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); определение концентрации лизоцима в сыворотке крови.



Фото 1. Имплантаты у собаки №428 в день операции (вид сверху)



Фото 2. Нагрузка имплантатов у собаки №576 в день операции

**Результаты.** Функциональная полноценность конструкций на протяжении периода наблюдения по данным перитестометрии не страдала.

Таблица 1

**Масса тела в динамике наблюдения**

№ группы	Масса тела в динамике наблюдения, кг				
	Исходная	3 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
№ 1	13,7±0,5	13,5±0,7	13,5±0,8	12,2±0,5	13,2±0,6
№ 2	15,1±0,9	15,0±0,5	15,0±0,4	14,8±0,6	14,9±0,2
№ 3	17,0±0,3	17,0±0,6	18,5±0,7	18,3±0,5	17,5±0,9

Таблица 2

**Общий анализ крови в динамике наблюдения**

№ группы	Показатели	Средние значения показателей				
		Исходные показатели	3 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
№ 1	СОЭ, мм/ч	5,0	6,0	5,0	3,0	3,0
	Тромбоциты, тыс. в $10^3$	87,9	55,7	46,3	63,9	37,7
	Нейтрофилы: юные, %	0	0	0	0	0
	палочкоядерные, %	7	4	4	3	4
	сегментоядерные, %	49	54	62	60	66
	Лимфоциты, %	41	36	22	23	20
	Моноциты, %	0	1	3	4	2
	Эозинофилы, %	3	3	8	7	8
№ 3	Базофилы, %	0	2	1	3	0
	СОЭ, мм/ч	2,0	2,0	3,0	3,0	2,0
	Тромбоциты, тыс. в $10^3$	42,5	47,2	33,2	60,7	32,0
	Нейтрофилы: юные, %	0	2	2	0	0
	палочкоядерные, %	6	3	3	5	5
	сегментоядерные, %	55	43	52	54	66
	Лимфоциты, %	31	42	31	28	23
	Моноциты, %	2	2	4	3	0
№ 2	Эозинофилы, %	5	6	5	4	6
	Базофилы, %	1	2	3	6	0
	СОЭ, мм/ч	2,0	4,0	7,0	5,0	2,0
	Тромбоциты, тыс. в $10^3$	45,9	48,1	26,6	27,1	28,5
	Нейтрофилы: юные, %	0	1	0	0	0
	палочкоядерные, %	4	5	5	7	6
	сегментоядерные, %	62	49	70	57	76
	Лимфоциты, %	22	36	15	28	11
Моноциты, %	3	1	1	3	1	
Эозинофилы, %	8	6	6	2	6	
Базофилы, %	1	2	3	3	0	

Анализируя данные протоколов наблюдения, следует отметить, что введение имплантатов во всех группах не сопровождалось выраженной реакцией слизистой в области их фиксации. Слизистая губы на месте соприкосновения с выступающей частью имплантатов была гиперемированной от 3 до 7 суток. Температура тела, общее состояние и поведение животного в норме. В группе №3 на 7 сутки слизистая оболочка вокруг 1 имплантата воспалена и кровоточит. На 14 сутки слизистая гиперемирована, на слизистой губы в точке соприкосновения с выступающей частью имплантата раневая поверхность. Такое же состояние сохраняется на 21 сутки, что может интерпретироваться как мукозит. После введения имплантатов в группе №2 с композицией «повиаргол + гидроксипатит» изменения слизистой минимальны.

Масса тела (табл. 1) и потребление пищи контрольными и опытными собаками особенностями не отличаются.

Анализируя данные общего анализа крови собак в динамике наблюдения (таблица 2), следует отметить увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов и уменьшение лимфоцитов во 2 группе на 21 сутки наблюдения. В остальном различий между контрольными и опытными группами не наблюдается. Данные по оценке иммунологических показателей у обследуемых собак представлены в табл. 3

Таблица 3

**Анализ иммунологических показателей различных групп в динамике наблюдения**

Экспериментальные группы	Перечень показателей	Исходные показатели	Показатели в динамике наблюдения			
			3 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
группа № 1	ЦИК, в 100 мл	101,5±0,65	63,5±0,92	42±0,33	42±0,79	15±0,82
	лизоцим, мг/кг	4,8±0,11	3,6±0,88	1,9±0,04	2,6±0,07	1,0±0,08
группа №2	ЦИК, в 100 мл	106±1,32	53±0,98	73±0,68	23±0,75	14±0,31
	лизоцим, мг/кг	2,4±0,04	1,6±0,07	1,3±0,07	2,1±0,07	1,1±0,01
группа № 3	ЦИК, в 100 мл	43±0,80	30±0,55	13±0,64	22±0,87	16±0,19
	лизоцим, мг/кг	2,1±0,04	2,5±0,05	1,7±0,06	2,2±0,04	1,2±0,08

Данные таблицы свидетельствуют об отсутствии значимых отклонений уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови прооперированных собак по сравнению с интактными животными. Отмечается тенденция к уменьшению количества циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови собак всех экспериментальных групп в динамике наблюдения. Статистически недостаточное количество животных в экспериментальных группах позволяет отметить только индивидуальные особенности в концентрации лизоцима в сыворотке крови обследуемых собак. Таким образом, значимого влияния введенных имплантатов на анализируемые иммунологические показатели в ходе настоящего эксперимента не установлено.

Данные анализа клинико-биохимических показателей у собак в динамике наблюдения представлены в табл. 4.

**Обсуждение.** Анализ данных таблицы свидетельствует об отсутствии достоверных различий клинико-биохимических показателей между контрольными и опытными животными в динамике наблюдения, а также об отсутствии достоверных изменений по отношению к исходным данным.

Анализируя данные протоколов наблюдения следует отметить, что введение собакам имплантатов с модификацией поверхности не вызывает у животных местных процессов со стороны слизистой и тканей в области их фиксации. Вместе с тем осложнения в виде воспалительной реакции с отеком и кровоточивостью при использовании ОМИ возможны. При этом на первые сутки после имплантации отмечается тенденция к увеличению концентрации лизоцима в сыворотке крови собак 2 и 3 групп, что может быть связано с увеличением выработки лизоцима различными гранулоцитами, особенно нейтрофилами, в ответ на проведенное хирургическое вмешательство. В дальнейшем активация механизмов неспецифической резистентности организма выражена у собак группы № 3, где на третьи и седьмые сутки увеличение концентрации лизоцима в сыворотке крови носит достоверный характер.

При изучении гуморального звена иммунной системы биообъектов значимых отклонений уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови экспериментальных животных не выявлено, что свидетельствует об отсутствии нарушения антителиобразования при введении собакам имплантатов.

Таблица 4

**Анализ клинико-биохимических показателей сыворотки крови в динамике наблюдения**

№ группы	Перечень показателей	Исходные уровни	Данные в динамике наблюдения			
			3 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
группа № 1	ЩФ, Е/л	131±2,1	182±1,9	113±3,7	128±2,8	94±1,2
	ЛДГ, Е/л	295±2,8	352±4,2	259±5,4	362±1,9	341±1,6
	Общ. Белок, г/л	66,5±0,9	68,9±1,9	66,7±1,1	71,8±2,3	62,5±0,9
	Альбумин, г/л	37±0,8	35,9±1,7	33,3±2,6	38,3±1,7	39,7±2,0
	Бикарбонат, ммоль/л	10±0,6	8±0,6	13±0,3	11±0,8	9±0,4
	Кальций, ммоль/л	1,61±0,1	1,77±0,0	2,02±0,3	1,78±0,4	1,49±0,3



группа №2	ЩФ, Е/л	112±1,7	142±2,0	152±1,8	173±2,3	107±3,8
	ЛДГ, Е/л	184±1,1	231±1,7	160±3,5	306±2,5	230±4,5
	Общ. Белок, г/л	73,5±4,2	65,4±1,2	63±2,8	65,8±2,0	67,8±3,0
	Альбумин, г/л	38,5±2,1	29,8±1,7	28,4±3,0	31,6±2,6	38,7±2,4
	Бикарбонат, ммоль/л	8±0,5	13±0,8	13±0,5	12±0,7	11±0,3
	Кальций, ммоль/л	1,84±0,3	1,73±0,4	2,16±0,8	2,21±0,1	2,3±0,1
группа № 3	ЩФ, Е/л	99±1,9	135±2,9	119±3,6	81±1,7	107±4,0
	ЛДГ, Е/л	165±3,0	195±1,8	160±3,5	248±4,1	179±3,3
	Общ. Белок, г/л	66,7±1,3	64,2±0,8	70,1±1,6	64,8±1,9	61,3±2,0
	Альбумин, г/л	37,4±1,1	33,8±1,0	37,2±0,9	38,5±2,0	38,9±1,8
	Бикарбонат, ммоль/л	10±0,7	16±1,1	19±0,5	14±0,6	14±0,3
	Кальций, ммоль/л	1,67±0,0	1,76±0,0	1,77±0,1	1,49±0,1	1,64±0,1

**Заключение.** Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что введение собакам имплантатов не сопровождалось развитием у них выраженной общей реакции организма. Исключением является только активация механизмов неспецифической резистентности организма собак, которым вводились имплантаты без покрытия. На 3 и 7 сутки у них наблюдалось достоверное увеличение количества лизоцима. Именно на эти сроки у животных отмечались наиболее выраженные местные реакции слизистой и окружающих тканей на введение. Относительно имплантатов с модификацией поверхности уместно подчеркнуть, что их введение не вызывает у животных ни местных, ни общих реакций.

#### Список литературы

1. Применение ортодонтических имплантатов при лечении зубочелюстных аномалий. /Н.Ю. Оборотистов [и др.]// Ортодонтия. 2007. №3(39). С.71.
2. Использование имплантатов при ортодонтическом лечении.//Л.В. Польша [и др.] Ортодент-инфо. №3, 2002. С.44-51.
3. Мини-имплантаты – в центре особого внимания. Части 1-6. Dental Tribune: Russian Ed./B. Ludvig [etal.]// 2009. № 3-8(8). С.21-23.
4. Микроимплантаты в ортодонтии. Норта, СПб./Д.Х. Сунг [и др.]// 2006. 174 с.
5. Reynders, R. Mini-implants in orthodontics: a systematic review of the literature. Am J Orthod Dentofacial Orthop./ R. Reynders, L. Ronchi, S. Bipat // 2009. №135 (5). P.5641-5645.
6. Bone-to-implant contact of orthodontic implants in humans subjected to horizontal loading. Clin Oral Implants Res./ Н. Wehrbein [et al.]// 1998. №9(5). P.348-353.
7. Critical factors for the success of orthodontic mini-implants: a systematic review. Am J Orthod Dentofacial Orthop./Y. Chen [et al.]// 2009. №135(3). P.284-291.
8. Histomorphometric Evaluation of Cortical Bone Thickness Surrounding Miniscrew for Orthodontic Anchorage./ Т. Deguchi [et al.]// Clinical Implant Dentistry and Related Research, Published Online: 12 May 2009.
9. Factors affecting the clinical success of screw implants used as orthodontic anchorage. Am J Orthod Dentofacial Orthop./ H.S. Park [et al.] // 2006. №130(1). P.18-25.
10. Sequential bone healing of immediately loaded mini-implants. Am J Orthod Dentofacial Orthop./ G. Serra [et al.]// 2008. №134(1). P.44-52.
11. Характеристика пролиферативных свойств стволовых клеток костного мозга на поверхности титана и золота. Материалы IX научного форума «Стоматология 2007», посвященного 45-летию ЦНИИС.//А.И. Воложин [и др.] М., 2007. С.226-229.
12. Абдулин, И.Ш. Бактерицидные и биологически стойкие покрытия для имплантатов / И.Ш. Абдулин, М.М. Миронов, В.С. Желтухин // Новое в стоматологии. 1995. № 2. С.24-25.
13. Тумшевиц, О.Н., Белоусова Ю.Б., Тумшевиц В.О. Исследование влияния хитозансодержащих композиций на ткани пародонта крыс с моделью сахарного диабета. Стоматология детского возраста и профилактика./ О.Н. Тумшевиц, Ю.Б. Белоусова, В.О. Тумшевиц // 2007. №4. С.39-41.
14. Inhibition of HIV Fusion with Multivalent Gold Nanoparticles. J Am Chem Soc. / М.С. Bowman [et al.]// 2008, №130(22). P.6896-6897.
15. Оптимизация костной регенерации с помощью стволовых клеток – предшественников остеобластов, фиксированных на композитных материалах (в эксперименте) / А.И.Воложин [и др.] // Кафедра. 2006. Т.5, №1. С.37-42.



16. Titanium Dental Implant Surface Micromorphology Optimization. *Journal of Oral Implantology*. / G. Juodzbališ [et al.] // 2007. - №4(33). P.177-185.
17. Abrahamsson, I. Healing at fluoride-modified implants placed in wide marginal defects: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* / I. Abrahamsson, J.P. Albouy, T. Berglundh // 2008. №19(2). P.153-159.
18. Soft tissues reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* / T. Berglundh [et al.] // 1992, №3. P.1-8.
19. Systematic review of the experimental use of temporary skeletal anchorage devices in orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* / M.A. Cornelis [et al.] // 2007. №131(4). P.52-58.
20. Histological Comparison in the Dog of Porous-coated vs. Threaded Dental Implants. *J Dent Res.* / D.A. Deporter [et al.] // 1990. № 5(69). P.1138-1145.
21. Anchorage of titanium implants with different surface characteristics: an experimental study in rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res.* / K. Gotfredsen [et al.] // 2000. №2(3). P.120-128.
22. Spider Screw: skeletal anchorage system. *Prog Orthod* / B.G. Maino [et al.] // 2005. №6(1). P.70-81.

## EFFECTS OF NEW ORTHODONTIC MICROIMPLANTS USAGE: AN ANIMAL STUDY

D.E. SUETENKOV<sup>1</sup>  
G.S. TERYTYUK<sup>2</sup>  
G.N. MASLYAKOVA<sup>1</sup>  
A.L. KARAGAYCHEV<sup>3</sup>  
A.V. LYASNIKOVA<sup>4</sup>  
O.V. MATVEEVA<sup>5</sup>

<sup>1)</sup> *Saratov State Medical University  
n.a. V.I. Razumovsky*

<sup>2)</sup> *The First Veterinary Clinic*

<sup>3)</sup> *Saratov State University  
n.a. N.G. Chernychevsky*

<sup>4)</sup> *Saratov State Technical University*

<sup>5)</sup> *Saratov Research Institute  
of Traumatology and Orthopedics*

*e-mail: suetenkov@gmail.com*

Dynamic of effects during the usage of orthodontic microimplants, coated by gold and silver nanoparticles, have been estimated. Proved the harmlessness of such structures in animals.

Key words: orthodontic microimplant, nanoparticles, tooth mobility.

## ГЕНЕТИКА

УДК 577.17

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАМИЛИЙ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО “ЛАНДШАФТА” НАСЕЛЕНИЯ

**И.Н. СОРОКИНА  
И.С. ПОЛЯКОВА  
Н.А. ГОРЯИНОВА  
И.В. БАТЛУЦКАЯ  
В.И. ЕВДОКИМОВ  
М.И. ЧУРНОСОВ**

*» Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: sorokina@bsu.edu.ru*

В статье даны характеристики фамилий как эффективных “квазигенетических” маркеров при описании генетических соотношений между элементарными популяциями.

Ключевые слова: генетический “ландшафт”, фамилии, генофонд.

В предыдущей работе [1] нами была дана характеристика фамилий как “квазигенетических” маркеров, показаны возможности использования фамилий для описания популяционно-генетических характеристик населения Центральной России. В настоящей работе будут рассмотрены вопросы использования фамилий при изучении генетических взаимоотношений между элементарными популяциями центральной России.

Для всестороннего анализа генетической структуры популяций и оценки генетических взаимоотношений между ними широко применяются методы многомерной статистики: кластерный анализ, факторный анализ, многомерное шкалирование.

На основе частот фамилий могут быть рассчитаны генетические расстояния между популяциями [2]. В популяционной генетике генетические расстояния широко используются для исследования взаимоотношений между элементарными популяциями по степени их генетического сходства и установления характера генетического родства между популяциями, то есть генетические расстояния позволяют судить о степени сходства и различий между популяциями по частотам генов (или их аналогов – фамилий) в терминах “генетической близости” или “генетической удаленности” популяций [3-5]. На основе матриц генетических расстояний проводится кластерный анализ, обладающий большой гибкостью [6]. Для получения еще более наглядной картины взаимосвязей между популяциями по соответствующим дендрограммам составляются картографические схемы, на которых элементарные популяции, относящиеся к определенным кластерам, объединяются на карте эквидистантными фигурами. Такая картографическая схема представляет собой “генетический ландшафт” местности [6].

Способ описания генетической структуры популяций с помощью эквидистантных фигур, последовательно объединяющих популяции в соответствии с их генетическими расстояниями друг от друга и создающий таким образом “генетический ландшафт” исследуемой популяции может являться инструментом для выделения границ элементарных популяций [7, 8].

В исследовании Курбатовой О.Л. и др. [9], посвященном изучению пространственно-территориальной подразделенности московской популяции на основе частот

фамилий, анализируемая популяция представлена в виде дендрограммы квазигенетических расстояний между полицейскими частями Москвы в 1882 гт. Авторами выявлено четыре кластера, три из которых связаны географически (Центральный, Южный и Северный).

В работе Парадеевой Г.М. [10], выполненной на модели шести районов Костромской области, по частотам встречаемости фамилий в сельсоветах этих районов построены матрицы генетических расстояний для западной (Солигачский, Галичский, Буйский районы) и восточной (Межевский, Пыщутский, Шарьинский районы) групп районов. На дендрограммах, полученных из матриц генетических расстояний, четко выражена приуроченность сельских советов к соответствующим районам: подавляющее большинство сельсоветов расположены в пределах кластера соответствующего района. Анализ дендрограмм в пределах отдельных районов свидетельствует, что сельские советы группируются вокруг районного центра в порядке возрастания их расстояний до него. В последнюю очередь к кластерам районов присоединяются популяции, расположенные на границе области с другими районами Костромской области. На схеме элементарных популяций восточной группы районов эквидистантные линии располагаются более или менее концентрично ни разу не пересекаясь. Таким образом, по мнению автора, взаиморасположение элементарных популяций, построенное на основе генетических расстояний между ними, хорошо совпадает с действительным расположением сельсоветов вокруг районного центра. Также показано, что с увеличением географических расстояний между популяциями генетические расстояния растут, что подтверждает наличие изоляции расстоянием в русских популяциях.

Мамедовой Р.А. с соавторами [11,12] на основе матриц генетических расстояний, рассчитанных по частотам частых фамилий, был проведен кластерный анализ и построены дендрограммы для трех групп районов Кировской области: Афанасьевский и Верхнекамский (34 сельсовета); Фаленский и Зуевский (33 сельсовета); Сунский, Богородский и Немский (34 сельсовета) районы, а также получена одна общая дендрограмма для описания генетической близости всех рассматриваемых районов Кировской области. Анализ дендрограмм, построенных на основе матриц генетических расстояний для сельсоветов трех групп районов показал четкое соответствие между генетической и административной картой для всех районов. При рассмотрении дендрограммы, построенной для популяций уровня района авторами установлено, что первыми объединяются между собой районы, расположенные в центре (5 районов) и на юге (2 района) области. Неожиданным для исследователей оказалось поведение двух районов: Верхнекамского и Афанасьевского. Верхнекамский район территориально находящийся на севере области соединялся с южными районами – Вятско-Полянским и Малмыжским, отдаленными от него на расстоянии 300 км. Авторы связывают это с наличием на территории данных районов татарского населения практически отсутствующего в других районах. Генетическая близость Афанасьевского района с другими районами Кировской области минимальна. Таким образом, разные популяции, находящиеся на территории Кировской области, обладают различной и достаточно сложной генетической структурой.

Серия работ Ельчиновой Г.И. и др. посвящена изучению генетического ландшафта ряда популяций Костромской областей, республики Адыгея, Марий Эл, Чувашии. В работе [13] приводится схема генетического ландшафта Октябрьского и Теучежского районов Адыгеи, где на некоторых территориях (поселки Октябрьский, Яблоновский, Новый, Новая Адыгея) происходили массовые миграции населения. Это, по мнению авторов, является причиной наиболее сложного поведения эквидистантных фигур на данных территориях. На схеме генетического ландшафта Алатырского района республики Чувашия имеет место объединение населенных пунктов в зависимости от близости железной дороги и этнического состава населения [13, 14].

Исследование, проведенное в районах республики Марий Эл (Моркинский, Горномарийский, Оршанский, Звениговский, Советский, Сернурский районы) [13] показало, что во всех изученных районах, кроме Моркинского, концентричные эквидистантные фигуры группируются вокруг районного центра, что говорит об отсутствии в них подразделенности. Авторы считают, что элементарной популяцией в данном случае оказывается единица, территориально никак не меньше данного



района. В Сернурском районе имеется несколько центров кластеризации, что позволяет авторам сделать вывод о том, что данный район представляет собой подразделенную популяцию, в которой размер элементарной популяции меньше, чем весь район. Особо в работе выделен Моркинский район, так как районный центр – п.г.т. Морки оказался в стороне от центра кластеризации. Отмечается, что такое явление встречается не впервые при изучении различных популяций на территории России. Это связывается с большой численностью татар, у которых фамилия, по мнению авторов, не пригодна для использования в качестве генетического маркера. Также в исследовании обращается внимание на отсутствие ориентации эквидистантных фигур относительно дорог и рек, что обычно имело место при изучении русских сельских популяций Костромской и Кировской области.

Таким образом, следует отметить, что данные антропонимики позволяют эффективно описывать генетический ландшафт популяции и выявлять влияние на популяционно-генетическую структуру населения таких факторов, как административные границы популяций, история их формирования, этнический состав популяции и ее инфраструктура. Однако, следует отметить, что большинство исследований в этом направлении выполнено на модели сельских советов или одного района или нескольких, как правило, рядом расположенных районов одной области. Насколько эффективны будут квазигенетические маркеры в выявлении генетических соотношений многочисленных районных популяций одной области, а также множества территориально удаленных районных популяций разных областей до настоящего времени остается неясным.

Начиная с 90-х гг. широкое применение получил метод картографического анализа фамилий с помощью технологий компьютерной геногеографии [15-18]. Серия работ Балановской Е.В. и её сотрудников посвящена геногеографическому анализу частот ряда фамилий в различных популяциях. В работе [17] представлены результаты изучения географии случайного инбридинга по частотам фамилий адыгов. В данной работе впервые объединены две технологии: компьютерная геногеография и анализ квазигенетических маркеров, что позволило получить принципиально новую информацию о пространственной изменчивости генофонда. Впервые построены компьютерные карты частот фамилий (1340 карт), а на их основе – карта случайного инбридинга. Показано, что такое изучение высоко информативно лишь для определенного ранга популяций – для этносов и их подразделений, где частоты фамилий еще достаточно велики и информативны.

Преимущества и недостатки картографического анализа представлены в работе Почешховой Э.А. и др. [19]. На основе карт частот фамилий адыгов построена серия карт генетических расстояний. “Синтетические” карты воспроизводя средние (по совокупности всех 1340 фамилий) генетические расстояния от одного из подразделений этноса до каждой популяции адыгейцев позволили изучить пространственную структуру генофонда адыгейцев; увидеть “тонкую” структуру генофонда и определить, существуют ли реально генетические границы между подразделениями (племенами) адыгейцев.

В работах Балановского О.П. и др. [20] три основных метода изучения структуры генофонда по данным антропонимики (оценка инбридинга, генетические расстояния и анализ главных компонент) были объединены с двумя новыми мощными методами – компьютерной картографией и анализом пространственно-временной динамики в ряду поколений и включены в комплексную геногеографическую технологию анализа квазигенетических маркеров. На основе этого авторами [20, 21] проведен анализ пространственной изменчивости частот русских фамилий с помощью компьютерной геногеографии. Показана перспективность геногеографии фамилий для популяционных исследований в масштабе русского генофонда. В рамках данной работы авторами был проведен анализ частот фамилий в 64 сельсоветах (33 тыс. человек) 52 районов, относящихся к 22 областям Европейской России. Для каждой их 75 “распространенных” фамилий построена компьютерная карта ее встречаемости. На основе всех 75 карт отдельных фамилий рассчитаны и картографированы главные компоненты. Первые пять из 75 компонент отражают половину всей дисперсии, что указывает на высокую разрешающую способность фамилий. Карта первой главной компоненты, отражающей 20% общей дисперсии, демонстрирует тренд “северо-запад-восток.” Направление изменчивости второй компоненты близко к широтному: “юго-запад-север.” Оно совпадает с широтным трендом главных компонент по трем системам данных: генетики, ан-

тропологии и дерматоглифики. Это позволяет считать широтный тренд основным направлением изменчивости русского генофонда. Сходство основных «сценариев» изменчивости генофонда по генетическим (иммуно-биохимические маркеры, данные дерматоглифики, антропологии) и «квазигенетическим» маркерам указывает на эффективность использования фамилий для изучения русского генофонда. Также этот анализ показал, что географическая изменчивость распространенных русских фамилий отражает не только события районного масштаба, но и этническую историю русского народа в целом [21].

В настоящее время геногеографические исследования фамилий, осуществляются в рамках проектов «Геногеография», «Русский генофонд», «Геногеография русских фамилий», «Однофамильцы» выполняемых в ГУ «МГНЦ РАМН» [Балановская Е.В. и др.], где изучаются разнообразие фонда фамилий; географическая приуроченность отдельных фамилий и их групп и критерии использования фамилий как маркера при изучении генофонда; общие закономерности распространения фамилий; особенности отдельных регионов по данным о частотах фамилий.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что, фамилии являются одним из эффективных популяционно-генетических маркеров, широко используемых как в работах зарубежных, так и в работах отечественных исследователей, для оценки генетических соотношений между элементарными популяциями.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (государственный контракт № 14.740.11.0627 «Разработка новых подходов использования фамилий для популяционно-генетического анализа населения Центральной России»).

#### Список литературы

1. Сорокина, И.Н. Фамилии как квазигенетические маркеры при популяционно-генетических исследованиях / И.Н. Сорокина, И.Н. Лепендина, Н.А. Рудых, А.В. Верзилина, М.И. Чурносков // Научные ведомости БелГУ. Серия медицина. Фармация. – 2010. - №22(93), выпуск 12. – С. 72-79.
2. Наследственные болезни в популяциях человека / Е.К. Гинтер / Под ред. Е.К. Гинтера. – М.: Медицина, 2002. – 304 с.
3. Barraï, I. Isonymy and isolation by distance in Netherlands / I. Barraï, A. Rodriguer-Larralde, F. Manni, C. Scapoli // Ann. Human Biol. – 2002. – V. 74, № 2. – P. 263–283.
4. Barraï, I. Isolation by language and distance in Belgium / I. Barraï, A. Rodriguez-Larralde, F. Manniet all. // Ann. Hum Genet. – 2004. – V.68, №1. – P. 1-16.
5. Пасеков, В.П. Генетические расстояния / В.П. Пасеков // Итоги науки и техники. Сер. Общая генетика. Теоретическая и популяционная генетика. – 1983. – Т.8. – С. 3–75.
6. Дерябин, В.Е. Многомерные биометрические методы для антропологов / В.Е. Дерябин. – М.: ВИНТИ, 2001. – С.105-265.
7. Ельчинова, Г.И. Реконструкция матрицы генетических расстояний / Г.И. Ельчинова, А.А. Ревазов, М.Ю. Кадошникова // Генетика. – 1989. – Т.25, №12. – С. 2242-2246.
8. Ельчинова, Г.И. Выявление особенностей генетической структуры популяции с помощью метода описания «генетического ландшафта» / Г.И. Ельчинова, М.Ю. Кадошникова, Р.А. Мамедова // Генетика. – 1991а. – Т.27, №11. – С. 1994-2001.
9. Свежинский, Е.А. Опыт исторической реконструкции генетико-демографической структуры московской популяции на рубеже XIX – XX веков / Е.А. Свежинский, О.Л. Курбатова // Генетика. – 1999. – Т.35, №8. – С. 1149-1159.
10. Парадеева, Г.М. Медико-генетическое изучение населения Костромской области. Сообщение III. Коэффициент инбридинга и его динамика в сельских популяциях и городах районного масштаба / Г.М. Парадеева, Л.П. Большакова, А.Н. Петрин и др. // Генетика. – 1986. – Т.22, №9. – С. 2355–2360.
11. Мамедова, Р.А. Генетическая структура и груз наследственных болезней в пяти популяциях Архангельской области / Р.А. Мамедова, Г.И. Ельчинова, Е.И. Старцева и др. // Генетика. – 1996. – Т.32, №6. – С. 837–841.
12. Мамедова, Р.А. Медико-генетическое описание населения двух районов Краснодарского края / Р.А. Мамедова, М.Ю. Кадошникова, В.А. Галкина и др. // Генетика. – 1999. – Т.35, №1. – С. 68-73.
13. Ельчинова, Г.И. Опыт применения методов популяционно-генетического анализа при изучении популяций России с различной генетико-демографической структурой / Г.И. Ельчинова / Автореф. дисс....доктор. биол. наук. – М., МГНЦ РАМН, 2001. – 48 с.
14. Ельчинова, Г.И. Популяционно-генетическое исследование Алатырского района Республики Чувашия / Г.И. Ельчинова, Ю.В. Рощина, Р.А. Зинченко и др. // Генетика. – 2002б. – Т.38, №2. – С.251–258.



15. Рычков, Ю.Г. Геногеография народонаселения: опыт компьютерного картографирования популяционно-генетических данных / Ю.Г. Рычков, А.В. Рычков, Е.В. Балановская и др. // Генетика. – 1990. – Т.26, №2. – С. 332-340.

16. Балановская, Е.В. Геногеография народонаселения: создание регионального геногеографического атласа с помощью ЭВМ / Е.В. Балановская, Ж. Батсуурь, А.Н. Белковский и др. // Генетика. – 1990а. – Т.26, №5. – С. 925-935.

17. Балановская, Е.В. Компьютерная технология геногеографического изучения генофонда. IV. Популяции в пространстве главных компонент / Е.В. Балановская, С.Д. Нурбаев // Генетика. – 1997. – Т.33, №12. – С. 1693-1710.

18. Балановская, Е.В. Геногеографический анализ подразделенной популяции II. География случайного инбридинга (по частотам фамилий у адыгов) / Е.В. Балановская, Э.А. Почешхова, О.П. Балановский, Е.К. Гинтер // Генетика. – 2000. – Т.36, №8. – С. 1126-1139.

19. Почешхова, Э.А. Геногеографическое изучение народов Западного Кавказа / Э.А. Почешхова / Автореф. дисс....докт. мед. наук. – М., 2008. – 48 с.

20. Балановский, О.П. Русский генофонд. Геногеография фамилий / О.П. Балановский, А.П. Бужилова, Е.В. Балановская // Генетика. – 2001. – Т.37, №7. – С. 974-990.

21. Балановская, Е.В. Русский генофонд на Русской равнине / Е.В. Балановская, О.П. Балановский – М.: Луч, 2007. – 416 с.

## USAGE OF FAMILY NAMES FOR DEACRIPTION OF POPULATION "LANDSCAPE"

I.N. SOROKINA  
I.S. POLJAKOVA  
N.A. GORYAINOVA  
M.I. CHURNOSOV

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: sorokinat@bsu.edu.ru**

In article characteristics of surnames as effective "quasigenetic" markers are given at the description of genetic correlation between elementary populations.

Key words: genetic "landscape", surnames, a gene pool

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

**И.С. ПОЛЯКОВА**  
**М.И. ЧУРНОСОВ**  
**С.П. ПАХОМОВ**  
**В.С. ОРЛОВА**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: efimka\_i@mail.ru*

В статье описан процесс биотрансформации ксенобиотиков, состоящий из трех фаз. Дана подробная характеристика ферментов, участвующих в первой фазе биотрансформации ксенобиотиков (монооксигеназы семейства цитохромов P450), второй фазе (суперсемейство глутатион-S-трансфераз (GST), ариламин-N-ацетилтрансфераза-2), третьей фазе детоксикации (гликопротеи P1). Показаны молекулярные механизмы биотрансформации ксенобиотиков, приведены полиморфизмы основных ферментов, их ассоциации с мультифакториальными заболеваниями.

Ключевые слова: ферменты биотрансформации ксенобиотиков, цитохром P450, эпоксидгидролаза, глутатион-S-трансфераза, гликопротеин P1.

За последние десятилетия, в связи с развитием молекулярной биологии, биотехнологии и генной инженерии, достигнут значительный прогресс в исследовании механизмов управления экспрессией генов, задействованных в физиологических и патологических процессах человеческого организма. Изучение молекулярных механизмов развития мультифакториальных заболеваний является одной из самых динамично развивающихся областей молекулярной медицины. Немаловажную роль в развитии ряда мультифакториальных заболеваний занимают гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков. Исследования последних лет показали, что восприимчивость организма к вредным воздействиям окружающей среды в значительной мере зависит от активности ферментов системы детоксикации ксенобиотиков. При наличии функционально ослабленных вариантов таких генов риск возникновения некоторых частых мультифакториальных заболеваний (эндометриоза, невынашивания беременности, гестоза, плацентарной недостаточности, бронхиальной астмы, язвенной болезни желудка и др.) увеличивается [1, 2].

Ферменты детоксикации определяют индивидуальные реакции организма на разнообразные токсические вещества, лекарственные препараты в зависимости от генетически детерминированных особенностей биотрансформации ксенобиотиков, взаимодействия их с рецепторами и ферментными системами [3]. Большинство ксенобиотиков, попав в организм, не оказывают прямого биологического эффекта и, подвергаясь биотрансформации, выделяются в виде метаболитов. Биотрансформация представляет собой процесс, в котором участвуют многие ферменты детоксикации и состоит из трех фаз (рис. 1): активации (I фаза), собственно детоксикации (II фаза) и выведения (III фаза). В ходе первой фазы окислительно-восстановительного или гидролитического превращения молекула токсического вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает ее, с одной стороны, более растворимой в воде, с другой стороны, этот промежуточный метаболит становится более реакционно-способным и токсичным [4, 15]. К ферментам первой фазы биотрансформации ксенобиотиков относятся монооксигеназы семейства цитохромов P450 (CYP1-CYP3), алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, пероксидазы, эпоксидгидролазы, эстеразы, амидазы, флавиносодержащие монооксигеназы. Превращение молекул на первой фазе биотрансформации усиливает их полярность, уменьшает способность растворяться в липидах. Благодаря этому ряд чужеродных соединений лучше выделяется с мочой [4, 6, 7]. Эффект усиливается, если к образовавшимся в ходе первой фазы метаболитам присоединяются такие эндогенные вещества, как ацетат, сульфат, глюкуроновая кислота, глутатион. Часто сам процесс метаболизма ксенобиотика является пусковым звеном в развитии токсического процесса. В большинстве случаев токсичный метаболит является нестабильным продуктом, подвергающимся дальнейшим превра-

щениям. Его называют промежуточным или реактивным метаболитом. Такие вещества часто вызывают повреждение биосистем на молекулярном уровне. Важной особенностью ферментов первой фазы детоксикации является ее избирательная локализация и высокая мощность на главных путях поступления ксенобиотиков в организм – в желудочно-кишечном тракте и легких, а также многообразие путей метаболизма [8]. На второй фазе детоксикации промежуточные продукты метаболизма конъюгируют с эндогенными молекулами, в результате чего образуются полярные соединения, которые выводятся из организма с помощью специальных механизмов экскреции. К ферментам второй фазы детоксикации относятся: ариламин ацетилтрансферазы, метилтрансферазы, сульфотрансферазы, УДФ-глюкуронозилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы и многие другие. Химическая модификация липофильного ксенобиотика ферментами второй фазы детоксикации увеличивает его гидрофильные свойства, что способствует его быстрой экскреции через почки и печень. Энзимы второй фазы обладают слабой субстратной специфичностью и участвуют в превращениях большой группы химических веществ. На третьей фазе биотрансформации системы активного транспорта конъюгированных дериватов обеспечивают выведение из организма продуктов детоксикации через легкие, почки и желудочно-кишечный тракт [5, 8]. Механизм выведения ксенобиотиков обеспечивается семейством трансмембранных Р-гликопротеинов.

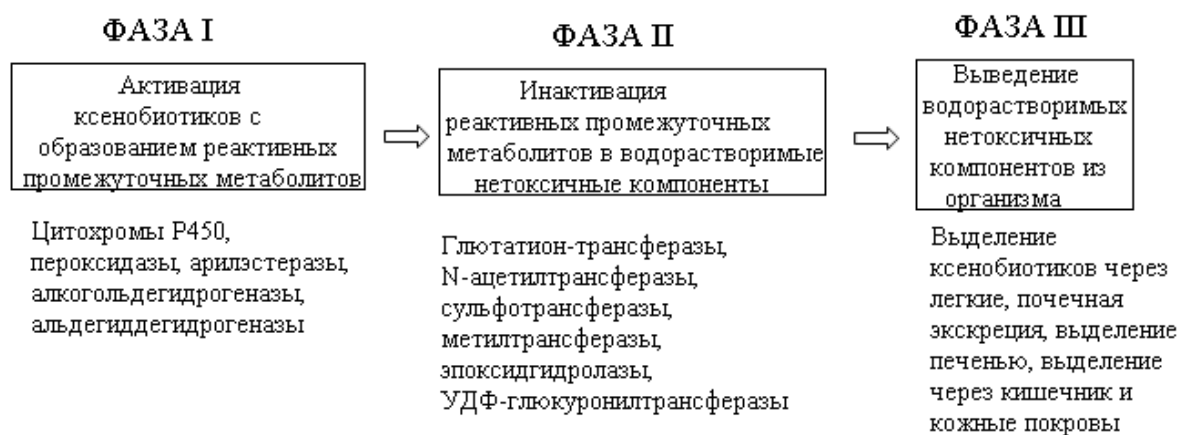


Рис. 1. Основные фазы биотрансформации ксенобиотиков [3]

Способность органов и тканей метаболизировать ксенобиотики зависит от набора и активности ферментов, участвующих в процессе. В значительной степени активность энзимов является внутренней характеристикой конкретной ткани, определяется генетической изменчивостью структуры их генов, а также зависит от пола и возраста [9]. Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков, как и все гены человека, характеризуются значительным полиморфизмом первичной нуклеотидной последовательности ДНК, который определяет межиндивидуальные фенотипические различия в активности энзимов по обезвреживанию химических соединений. Ферменты детоксикации обладают рядом общих свойств. Во-первых, все ферменты детоксикации имеют низкую субстратную специфичность, что позволяет им метаболизировать самые разнообразные по структуре химические соединения, включая такие, с которыми организм никогда не встречался. Во-вторых, ферменты детоксикации обладают выраженным полиморфизмом, то есть существует множество изоформ ферментов с различающейся и перекрывающейся субстратной специфичностью. Вероятно наличие изоформ ферментов детоксикации связано с адаптацией человека к особенностям диеты, климатическим, экологическим факторам жизни [10]. В-третьих, все ферменты детоксикации являются индуцибельными, т.е. их концентрация в клетках может быть резко увеличена в сотни раз при действии специфических индукторов, которые зачастую являются и субстратами. В-четвертых, одновременное поступление в организм нескольких химических веществ различной структуры может приводить к нарушению регуляции процессов индукции ферментов обеих фаз, в результате чего может быть как рез-



кое усиление процессов инактивации, так и, напротив, резкое повышение токсичности ксенобиотиков. В-пятых, наиболее эффективно система детоксикации функционирует при сопряженном взаимодействии ферментов первой и второй фаз, обезвреживая десятки тысяч ксенобиотиков всех химических классов и групп (экоотоксиканты, пестициды, промышленные и сельскохозяйственные яды, пищевые добавки, консерванты, красители, растворители, лекарственные препараты) [11]. Десинхронизация этих процессов вследствие одновременного действия разных ксенобиотиков или в результате неблагоприятного сочетания изоферментов с измененной активностью вследствие генетической изменчивости ведет к быстрой интоксикации организма в результате накопления реактивных высокотоксичных метаболитов. Особенно неблагоприятно сочетание высокой активности ферментов первой фазы и низкой активности ферментов второй фазы. Важно отметить, что функция большинства ферментов системы детоксикации первоначально заключалась в регуляции метаболизма эндогенных субстратов, однако, ввиду широкой субстратной специфичности этих ферментов и роста загрязнения окружающей среды, она постепенно трансформировалась в систему обезвреживания токсических веществ [8, 12]. Таким образом, именно генетически детерминированные особенности функционирования системы биотрансформации ксенобиотиков делают уникальным каждого индивида в отношении его адаптационных способностей – устойчивости или чувствительности к повреждающим факторам среды химической природы.

Важную роль в первой фазе детоксикации играют цитохромы P450 1A1, P450 1A2, P450 1B1. Цитохром P450 1A1 участвует в монооксигеназной активации полициклических ароматических углеводородов и ароматических гетероциклических аминов с образованием реактивных токсических метаболитов – эпоксидов, фенолов, гидроксирования микотоксинов, флованоидов, кофеина, теofilлина. В литературе имеются данные об ассоциациях данного фермента с раком легких, раком полости рта, раком молочной железы, почечно-клеточной карциномой, острым лейкозом, В-клеточным хроническим лимфолейкозом [6, 13, 14].

Цитохром P450 1A2 участвует в метаболической активации посредством N-гидроксилирования преимущественно ароматических аминов, а также гетероциклических аминов. CYP1A2 также активизирует полициклические ароматические углеводороды, нитрозамины и афлотоксин B1, тем самым продуцируя различные классы метаболитов, обладающих цитотоксическими канцерогенными свойствами. CYP1A1 кодирует фермент арилуглеводородкарбоксилазу, который участвует в метаболизме эстрогенов, осуществляя активацию эстрадиола. Метаболизирует никотин, фенацетин, кофеин, теofilлин, пропранолол, гидроксилирует микотоксины, флованоиды. Выявлены ассоциации этого фермента с онкологическими заболеваниями, эндометриозом, установлено, что он повышает риск возникновения инфаркта миокарда с каждой лишней выпитой чашкой кофе [6].

Цитохром P450 1B1 участвует в метаболизме холестерина, стероидов и липидов. Имеются данные об ассоциациях этого фермента с онкозаболеваниями, гормональными нарушениями, развитием глаукомы [13, 14].

mEPHX1 – митохондриальная эпоксидгидролаза – относится к семейству эпоксидгидролаз, которые контролируют промежуточный этап детоксикации, присоединяя воду к эпоксидам, превращая их в трансгидродиолы и далее в конъюгаты с глюкуроновой кислотой и глутатионом.

Различный уровень ферментативной активности митохондриальной эпоксидгидролазы обусловлен однонуклеотидными заменами в 3 и 4 экзоне гена EPHX1: мутация T337C (Tyr113His) – «медленный» аллель S, мутация A415G (His139Arg) – «быстрый» аллель F. Имеются данные, что эти два полиморфные варианты не влияют на экспрессию и трансляцию гена EPHX1, но могут изменять посттрансляционную стабильность белка. Показано, что «медленный» аллель гена EPHX1 приводит к синтезу фермента со сниженной способностью к гидроксированию ксенобиотиков. Данные полиморфные варианты четко коррелируют с уровнем ферментативной активности EPHX1 [15].



Выявлена положительная корреляция «медленного» аллеля гена *EPHX1* с заболеваниями органов дыхания. В сочетании с курением у таких индивидов чаще, чем в среднем в популяции, развиваются респираторные заболевания, а также эмфизема легких и обструктивная пневмония. Отмечена ассоциация некоторых полиморфных вариантов гена эпоксидгидролазы с различными нарушениями репродуктивной системы (преэклампсия, спонтанные аборты) и онкологическими заболеваниями (рак легких, яичников) [6].

Группа генов детоксикации второй фазы представлена суперсемейством глутатион-S-трансфераз (*GST*). *GST* катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами N, C, S, O и отвечают за конъюгацию сульфидгидрильной группы с молекулами ксенобиотиков. Полиморфизм глутатион-S-трансфераз определяет индивидуальную чувствительность организма к воздействию факторов внешней среды. Глутатион относится к водорастворимым антиоксидантам, присутствует в высоких концентрациях в каждой клетке, а также в сыворотке крови. Известно, что глутатион-опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении устойчивости клеток к перекисному окислению липидов, к свободным радикалам, алкилированию белков. Ферменты *GST* широко представлены во всех органах и тканях. *GST* могут подвергаться амплификации в опухолевых тканях и таким образом обеспечивать резистентность к химиотерапии.

Во второй фазе детоксикации важное биологическое значение имеют генные семейства глутатион-S-трансфераз T1, M1, P.

*GSTM1* и *GSTT1* – генные семейства глутатион-трансфераз  $\mu$ -класса (*GSTM*) и  $\theta$ -класса (*GST T1*), особенностью которых является наличие «нулевых» генотипов – генотипов с двумя аллелями, имеющими протяженные делеции, при которых не образуются полноценные ферменты. Известно, что «функционально неполноценные» варианты генов детоксикации, особенно «нулевые» варианты глутатион-S-трансфераз, приводящие к отсутствию соответствующих белковых продуктов, обнаруживают наиболее выраженную ассоциацию с эндометриозом [16, 17].

Важная роль в эмбриональном развитии принадлежит ферменту второй фазы детоксикации плацентарной глутатион-S-трансферазе – продукту гена *GSTP1*. Полиморфизм гена *GSTP1* обусловлен заменой нуклеотидов в положениях 313 и 341, что приводит к появлению трех функционально различных форм фермента *GSTP1*\*a, \*b, \*c. Обе мутантные формы (\*b и \*c) функционально менее активны, особенно у гомозигот по соответствующим аллелям. Имеются данные об ассоциации данного гена с гестозом [6].

*NAT2* – ген, продукт которого ариламин-N-ацетилтрансфераза-2 играет важную роль в ацетилировании ароматических и гетероциклических аминов. Аллельные варианты *NAT2* гена связаны с точковыми мутациями, большинство из которых нарушает каталитические функции и стабильность фермента. Существуют не меньше 13 аллельных вариантов гена *NAT2* [18].

К ферментам третьей фазы детоксикации относится гликопротеин P1, функцией которого является АТФ-зависимое выведение ксенобиотиков. Субстратами этого фермента являются сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины, макролиды, цитостатики, противовирусные препараты. Установлены ассоциации гликопротеина P1 с эффективностью и безопасностью лекарственной терапии.

Таким образом, проведенный анализ современной литературы позволяет заключить, что в настоящее время все больше возрастает интерес исследователей к изучению влияний химического загрязнения окружающей среды, уровень которого непрерывно возрастает в экономически развитых странах мира, на формирование распространенных заболеваний [8, 10, 19]. Для экологической генетики все больше приобретает актуальность идентификация в различных популяциях специфических генов и средовых факторов, взаимодействие которых формирует норму реакции устойчивости человека и его адаптацию к изменяющейся среде обитания [20, 21]. В этой связи наиболее подходящими генетическими маркерами для исследований являются поли-

морфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, экспрессия которых, в отличие от других классов генов, непосредственно регулируется влияниями средовых факторов химической природы [7, 22, 23]. Тем не менее, несмотря на повсеместно нарастающее загрязнение окружающей среды, высокий уровень химизации промышленности, сельского хозяйства и быта, изучение экогенетических механизмов мультифакториальной патологии по-прежнему остается недостаточным.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг (государственный контракт №16.740.11.0609).

### Список литературы

1. Thornton-Wells, T.A. Genetics, statistics, and human disease: Analytical retooling for complexity / T.A. Thornton-Wells, J.H. Moore., J.L. Haines // *Trends Genet.* - 2004. - Vol.20. - P.640-647.
2. Rosendaal, F.R. Forum on genetic studies in complex disease / F.R. Rosendaal, P.H. Reitsma // *J. Thromb. Haemost.* - 2004. - Vol.2. - P.342.
3. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб. - 2009. – 528 с.
4. Кулинский, В.И. Обезвреживание ксенобиотиков / В.И. Кулинский // *Соросовский образовательный журнал.* 1999. - №1. - С.8-12.
5. Куденко, С.А. Основы токсикологии. – СПб. - 2002. - 720 с.
6. Ding, X. Human extrahepatic cytochromes P450: Function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts X. Ding, L.S. Kaminsky // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 2003. - Vol.43. - P. 149-173.
7. Симон, В.А. Цитохром P450 и взаимодействие лекарственных веществ / В.А. Симон // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* - 2002 -№6. -С.25-30.
8. Саприн, А.Н. Ферменты метаболизма и детоксикации ксенобиотиков / А.Н. Саприн // *Успехи биологической химии.* – 1991. – Т.32. – С. 146-172.
9. Райе, Р.Х, Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций / Новосибирск: Изд-во Новосиб. гос. ун-та. - 2003. - 208 с.
10. Carlson, C.S., Eberle M.A., Kruglyak L., Nickerson D.A. Mapping complex disease loci in whole-genome association studies / C.S. Carlson, M.A. Eberle, L. Kruglyak, D.A. Nickerson // *Nature.* - 2004. - Vol.249. - P.446-452.
11. Худoley, В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. СПб: НИИХимииСПбГУ. - 1999. – 419 с.
12. Bahring, S. The study of gene polymorphisms. How complex is complex genetic disease? / S. Bahring, A. Aydin, F.C. Luft // *Methods. Mol. Med.* - 2003. - Vol.86. - P.221-235.
13. Tsuchiya, Y. Human CYP1B1 is regulated by estradiol via estrogen receptor / Y. Tsuchiya, M. Nakajima, S. Kyo et al. // *Cancer Res.* - 2004. - Vol.64. - P.3119-3125.
14. Chang, T.K.H. Real-time polymerase chain reaction analysis of CYP1B1 gene expression in human liver / T.K.H. Chang, J. Chen, V. Pillay et al. // *Toxicol. Sci.* - 2003. - Vol.71. -P.11-19.
15. Beata, D.P. Polymorphisms in human soluble epoxide hydrolase / D.P. Beata, PK. Srivastava, J. Vazquez-Matms et al. // *Mol. Pharmacol.* - 2003. Vol.64. - P.482-490.
16. Hayes, J.D. Glutathione transferases / J.D. Hayes, J.U. Flanagan, I.R. Jowsey // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 2005. - Vol.45. - P.51-88.
17. Gilliland, F.D. Effect of glutathione S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomized, placebo-controlled crossover study / F.D. Gilliland, Y. F. Li., A. Saxon, D. Diaz-Sanchez // *Lancet.* - 2004. - Vol.363. - P.119-125.
18. Polonikov, A.V. The ecological toxicogenetic concept of multifactorial diseases: from understanding the etiology to clinical application / A.V.Polonikov, V.P. Ivanov, M.A. Solodilova // *Medical Genetics.* - 2008 Vol.7 (11) - P.3-20.
19. Polonikov, A.V. Genetic variation of genes for xenobiotic-metabolizing enzymes and risk of bronchial asthma: The importance of gene-gene and gene-environment interactions for disease susceptibility / A.V.Polonikov, V.P. Ivanov, M.A. Solodilova // *Journal of Human Genetics* - 2009 - 54 (8). - P.440-449.
20. Ahsan, H. Measures of genotype versus gene products: promise and pitfalls in cancer prevention / H. Ahsan, A.G. Rundle // *Carcinogenesis.* - 2003. - Vol. 24, №9. - P. 1429-1434.
21. Полоников, А. В. Эколого-токсикогенетическая концепция мультифакториальных заболеваний: от понимания этиологии до клинического применения / А.В. Полоников, В.П. Иванов, М.А. Солодилова // *Медицинская генетика : ежемесячный научно-практический журнал.* — 2008. — Том 7, N 11 . — С. 3-20.



22. Середенин, С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: Мед. информ. Агенство, 2004. – 303 с.

23. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / под ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова, Л. Д. Белоцерковцевой. – М. :Медицина - 2004. - 624 с.

## MOLECULAR AND GENETIC MECHANISMS OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION

I.S. POLJAKOVA  
M.I. CHURNOSOV  
S.P. PACHOMOV  
V.S. ORLOVA

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: efimka\_i@mail.ru**

The article describes the process of biotransformation of xenobiotics, which consists of three phases. The in-depth characterization of enzymes involved in xenobiotic biotransformation, the first phase (monooxygenase family of cytochrome P450), the second phase (the superfamily of glutathione-S-transferase (GST), arylamino-N-acetyltransferase-2), the third phase of detoxification (glycoproteins P1). Showing the molecular mechanisms of biotransformation of xenobiotics, are key enzymes polymorphisms and their associations with multifactorial diseases.

Key words: enzymes biotransformtsii xenobiotics, cytochrome P450, epoksidgidrolaza, glutathione-S-transferase, glycoprotein P1.

## ФАРМАЦИЯ

УДК 615.322:1 582.711.71 :581.144.2"1921 : 57.08(470.6)

### ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОРНЕЙ ШИПОВНИКА (*ROSA CANINA L.*) ФЛОРЫ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

**Н.Н. ВДОВЕНКО-МАРТЫНОВА**  
**Н.В. КОБЫЛЬЧЕНКО**  
**Т.И. БЛИНОВА**

*Пятигорская  
государственная  
фармацевтическая  
академия*

*e-mail:rector@pgfa.ru*

В статье изложены результаты проведенного фармакогностического исследования корней шиповника *Rosa canina L.* семейства *Rosaceae*, произрастающего в условиях Северного Кавказа. Установлены показатели подлинности и доброкачественности исследуемого сырья. В результате фитохимического анализа определено присутствие в исследуемом сырье органических кислот, пектиновых веществ, водорастворимых полисахаридов, тритерпеновых сапонинов, дубильных веществ, аминокислот, определен макро- и микроэлементный состав. Наличие достаточной сырьевой базы и полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования корней шиповника *Rosacanina L.* и получения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: корни шиповника, макро-и микроскопический анализ, фитохимический анализ, качественный и количественный состав, биологически активные соединения.

Шиповник собачий *Rosacanina L.* семейства *Rosaceae*, широко произрастает в регионе Северного Кавказа: в Кабардино-Балкарии (Терский, Чегемский, Советский районы), Северной Осетии (Алагирский, Дигорский, Ирафский и Моздокский районы), Карачаево-Черкессии, Дагестане (Агульский, Ахтынский, Буйнакский, Кизил-Юртовский районы), в предгорных районах Ставропольского и Краснодарского краев, в Ингушетии и Чечне (по Терскому и Сунженскому хребтам, а также в Шалинском, Веденском и Ножай-Юртовском районах) [6, 7]. Плоды шиповника являются фармакопейным сырьем, которое используется в качестве витаминного средства. Получаемые препарат «Холосас» и масло шиповника обладают ранозаживляющим и желчегонным действием. Перспективным и важным направлением развития фармации является всестороннее изучение и рациональное использование всего растения. Подземная часть (корни) в официальной медицине не используется, хотя содержит ряд ценных биологически активных веществ и широко используется в народной медицине. Поэтому фитохимическое изучение корней шиповника собачьего является задачей весьма актуальной.

**Целью** наших исследований явилось фармакогностическое исследование корней шиповника для установления содержания биологически активных соединений и показателей подлинности, доброкачественности сырья.

**Материал и методы.** Корни шиповника *Rosa canina (L.)* для исследований заготавливались осенью в пределах естественного ареала. Исследование морфолого-анатомических признаков проводили в соответствии с фармакопейной статьёй «*Radices, rhizomata, bulbi, tubera, bulbotubera*» [3]. Шиповник *Rosacanina (L.)*: густой кустарник, с дугообразными ветвями, высотой 1,5-2 м. Шипы редкие, у основания весьма широкие, серповидно-изогнутые. Листья непарноперистые, 6-9 см длины, с 5-7 листочками продолговато-яйцевидной формы. Длина листочков 1,5-5 см, край зубчатый, снизу они серо-зелёного цвета. Плоды ягодообразные, сочные, светло-красного цвета. Чашелистики перисто-рассечённые, после цветения отгибаются вниз и опадают вниз, оставляя после себя пятиугольную площадку. Установлены внешние признаки цельного сырья: корневища узловатые, ветвистые, длиной 20-25 см, толщиной 10-12 см,



с гладкой, блестящей поверхностью, красновато-бурого цвета. Корни по форме цилиндрические, изогнутые и слабоветвистые, цвет - коричневатый-серый с бурым оттенком, на изломе желтовато-белый. Длина корней достигает 30 см, толщина - 0,3-1,0 см. Вкус вяжущий. Запах слабый, терпкий.

Микроскопическим анализом установлены диагностические признаки исследуемого сырья. Срез корня выполнен в зоне проведения, где он имеет вторичное строение, характерное для всех магнолипсидов. На поперечном срезе корень имеет округлую форму и непучковое строение. Наблюдаются четко выраженные две системы тканей: покровной ткани и центрального цилиндра. Блок покровных тканей представлен вторичной покровной тканью – перидермой. Различимы опробковевшие клетки филлемы и неопробковевшие феллодермы. Внутреннюю часть центрального цилиндра занимает первичная ксилема. Она представлена полиархным проводящим пучком. Во вторичной ксилеме различимы первичные и вторичные сердцевидные лучи из не одревесневшей паренхимы, которые содержат от двух до шести рядов клеток. Проводящие элементы вторичной ксилемы выполнены мелкими и крупными сосудами. Можно различить годовые кольца. Древесинная паренхима представлена небольшими клетками. Камбий состоит из одного ряда тонкостенных клеток. Кнаружи от камбия залегают трапециевидные блоки - это вторичная флоэма, в которой различимы паренхима флоэмы и ситовидные элементы. Лучевая паренхима представлена крупными тонкостенными клетками. В перициклической зоне располагаются перициклические волокна. Это группы клеток с утолщенными вторичными стенками [1].

Для установления норм качества сырья определяли влажность, общую золу, золу нерастворимую в 10% растворе кислоты хлористоводородной, экстрактивные вещества по общепринятым методикам для растительного сырья [2, 3]. Результаты в пересчете на воздушно-сухое сырьё приведены в табл. 1.

Таблица 1

#### Товароведческие показатели корней *Rosa canina* L.

Числовые показатели	Содержание, %	Установленная норма, %
Влажность	9,63±0,12	Не более 10%
Зола общая	2,86±0,019	Не более 3%
Зола, нерастворимая в 10% растворе HCL	0,95 ± 0,82	Не более 1%
Примеси органические	Не более 1%	Не более 1%
Примеси минеральные	Не более 1%	Не более 1%
Экстрактивные вещества (экстрагент- 40% спирт этиловый)	25,62±1,435	Не менее 25%

При фитохимическом исследовании проводили общий анализ качественного состава основных групп биологически активных соединений (БАС) и определяли их количественное содержание.

В водных извлечениях исследуемого сырья установили содержание полисахаридов, органических кислот, дубильных веществ, аминокислот и сапонинов. Полисахариды определяли по реакции осаждения спиртом этиловым 96%; дубильные вещества - с железозаммонийными квасцами, 10% раствором свинца ацетата, с желатином и бромной водой. Наличие органических кислот устанавливали хроматографическим анализом на бумаге восходящим методом в системе *n*-бутанол-муравьиная кислота-вода (250:25:297) в присутствии достоверных образцов свидетелей. Проявляли хроматограммы 0,1%-ным раствором бромфенолового синего в 96% спирте этиловом (рН 6,7). При проявлении органические кислоты окрашиваются в ярко - желтый цвет на голубовато-синем фоне. Определение аскорбиновой кислоты проводили на пластинках с закреплённым слоем силикагеля Silufol UV 254 (Чехия) в системе растворителей: этилацетат-ледяная уксусная кислота (80:20), проявляя раствором 2,6 дихлорфенолиндофенолята натрия ( $R_f$  0,42). Присутствие сапонинов подтверждали: реакцией пенообразования в щелочной и кислой среде, реакции Сальковского, 1% спиртовым раствором холестерина. Аминокислоты в растениях содержатся как в свободном, так и в связанном состоянии в виде полипептидов. Для качественного обнаружения аминокислот в сырье использовали водные извлечения. Наличие аминокислот определяли нингидриновой пробой по появлению красно-фиолетового окрашивания, усиливающегося при охлаждении, и хроматографически. Применяли метод тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol" в системах растворителей *n*-бутанол-уксусная кислота-вода (12:3:5) и *n*-бутанол-пиридин-вода (1:1:1) с достоверными

образцами аминокислот. Хроматограммы после высушивания обрабатывали 0,25% раствором нингидрина в ацетоне, выдерживали в течение 3-5 минут в сушильном шкафу при температуре 105°C. Аминокислоты в видимом свете проявлялись в виде розово-пурпурных пятен. Для подтверждения хроматографического анализа проводили качественное и количественное определение на аминокислотном анализаторе ААА-339 (колонка ОСТИ-ОН ЛГ АНБ, диаметром 8мм, длиной 35мм) [5]. При изучении микроэлементного состава сырья использовали метод спектрального анализа, основанный на полном испарении аналитической навески из кратера угольного электрода в плазме электрической дуги переменного тока (ДГ-2). Качественный состав и количественное содержание элементов устанавливали на приборе ДФС-8-1. Содержание макро- и микроэлементов определяли на спектрограммах с погрешностью не более 2% в пересчете на золу.

Фракционное содержание полисахаридов определяли по методике Н.К. Кочеткова и М. Sinner[2]. Количественное определение органических кислот устанавливали титриметрическим методом, используя перманганатометрическое титрование, определяли содержание дубильных и легко окисляемых веществ[4]. Для определения танина в исследуемом сырье использовали микроколоночный жидкостный хроматограф «Милихром А-02», снабжённый колонкой из нержавеющей стали размером 2x75 мм, заполненной адсорбентом Prontosil 120-5CAQ. Анализ проводили методом изократического элюирования при комнатной температуре. В качестве подвижной фазы использовали систему растворителей кислота муравьиная 2% – ацетонитрил (60:40). При хроматографировании в предложенных условиях раствора РСО танина 0,1% фиксировались два симметричных пика со временем удерживания 1,85 и 2,45 мин, коэффициент разделения пиков составил 2,1. Для определения содержания сапонинов использовали гравиметрический метод. Количественное определение суммы аминокислот проводили спектрофотометрическим методом в пересчете на аланин. Регистрацию спектров проводили на спектрофотометре СФ-56 при длине волны 570нм [2].

**Результаты и обсуждение.** Макро-и микроскопическим анализом установлены внешние и микродиагностические признаки корней шиповника *Rosa canina*(L.) При изучении элементного состава исследуемого сырья установлено наличие 30 макро-и микроэлементов, таких как кальций, магний, железо, кремний, цинк, марганец и др. Среди условно токсичных присутствуют: серебро 0,00005мг% (в пересчете на золу), олово 0,0006мг%, цирконий 0,002мг%, галлий 0,001мг% . В образце не обнаружены следующие элементы: ртуть, рений, висмут, мышьяк, сурьма, вольфрам, кадмий, индий, таллий, литий, церий, лантан, уран, торий, тантал, золото, гафний, гадолиний, платина.

Фитохимическим анализом определено присутствие органических кислот, полисахаридов, дубильных веществ (гидролизуемой группы), сапонинов, аминокислот. Идентифицированы органические кислоты: винная ( $R_f$  0,41); лимонная ( $R_f$  0,47); яблочная ( $R_f$  0,37); щавелевая ( $R_f$  0,49); янтарная ( $R_f$  0,69). Идентификацию проводили по величинам  $R_f$ , сопоставляя с  $R_f$  аутентичными образцами. Количественное содержание суммы органических кислот составило 8,06±0,047%, аскорбиновой кислоты 0,26±0,004%. При анализе полисахаридов выделяли фракции: водорастворимые полисахариды (ВРПС), пектиновые вещества (ПВ) и гемицеллюлозу (ГЦ). Установлено содержание водорастворимых полисахаридов – 5,29%, пектиновых веществ – 8,1%, гемицеллюлозы – 2,8%. Выделенные ВРПС по внешнему виду представляли собой буро-зеленоватый порошок, без запаха, хорошо растворим в воде; ПВ – светло-коричневый порошок со своеобразным запахом, растворим в воде с опалесценцией; ГЦ – порошок тёмно-коричневого цвета со специфическим запахом. Исследование фракционного состава полисахаридов свидетельствует о преобладании пектиновых веществ. Содержание дубильных и легко окисляемых веществ, определяемые фармакопейным методом, составило 10,77±0,03%. Относительная ошибка при доверительной вероятности не превышает ±0,28%. В связи с тем, что фармакопейный перманганатометрический метод позволяет определить в растительном сырье не только содержание дубильных веществ, а сумму всех легко окисляемых соединений, переходящих в водное извлечение, нами для стандартизации сырья был использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, как более точный и информативный метод качественного и количественного анализа, которым определили содержание в сырье танина (1,46±0,026%). Метрологические характеристики количественного определения танина методом ВЭЖХ следующие:  $N=5$ ;  $f=4$ ;  $\bar{X}=1,46\%$ ;  $S=0,02645$ ;  $S_x=0,011832$ ;  $\Delta X=0,0262942$ ;  $\varepsilon=\pm 1,80\%$ . Качественным определением в корнях шиповника установ-



лено присутствие тритерпеновых сапонинов, содержание которых составило  $4,66 \pm 0,02\%$ . Исследование аминокислотного состава позволило установить присутствие в корнях шиповника *Rosa canina* (L.) 15 аминокислот (аспарагиновая кислота, треонин, серин, глутаминовая кислота, глицин, аланин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин), из которых семь являются незаменимыми. Спектрофотометрическое определение в сырье суммы аминокислот в пересчете на аланин составило  $3,788 \pm 0,0153\%$ .

**Выводы.** При фармакогностическом анализе корней шиповника *Rosa canina* (L.), произрастающего в условиях Северного Кавказа, были установлены товароведческие показатели, определены внешние и выявлены микродиагностические признаки. В результате фитохимических исследований установлено присутствие и определено содержание биологически активных соединений: органических кислот, водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ, аскорбиновой кислоты, дубильных и легко окисляемых веществ, танина, тритерпеновых сапонинов, аминокислот. Определен макро- и микроэлементный состав. Химический состав исследованного сырья достаточно интересен. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения корней шиповника *Rosa canina* (L.), с целью получения лекарственных препаратов.

### Список литературы

1. Вдовенко-Мартынова, Н.Н. Морфолого-анатомическое изучение корневищ с корнями *Rosacanina* L. / С.Н. Пушкарский, Н.Н. Вдовенко-Мартынова, В.Н. Кисилёва // Университетская наука: теория, практика, инновации: сб. тр. 73-й науч. конф. КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. - Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2008. - С 48-50.
2. Вдовенко-Мартынова, Н.Н. Разработка показателей качества корней шиповника / Н.Н. Вдовенко-Мартынова, Н.В. Кобыльченко, Т.И. Блинова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. - Пятигорск, 2011. - Вып. 66. - С. 35-36
3. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное раст. сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - 400 с.
4. Кисилёва, А.Н. Определение дубильных веществ сливы колючей *Prunus spinosa* (L.) в подземных органах / А.Н. Кисилёва, Н.Н. Вдовенко-Мартынова, Н.В. Кобыльченко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. - Пятигорск, 2009. - Вып. 64. - С. 62-63
5. Кисилёва, В.Н. Аминокислотный состав шиповника собачего корней / В.Н. Киселева, Н.В. Кобыльченко, Н.Н. Вдовенко-Мартынова, А.Н. Сепп // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. - Пятигорск, 2009. - Вып. 64. - С. 61-62.
6. Мелик-Гусейнов, В.В. Род *Rosa* L. флоры Ингушетии: распространение, ресурсы, химический состав / В.В. Мелик-Гусейнов, З.У. Добриева. - Пятигорск: изд-во ГОУ ВПО ПятГФА Росздрава, 2010. - 126 с.
7. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. - Л.: Наука, 1987. - 326 с.

## PHARMACOGNOSTIC RESEARCH OF THE DOGROSE (*ROSA CANINA* L.) ROOTS OF THE NORTH CAUCASUS FLORA

N.N. VDOVENKO-MARTYNOVA  
N.V. KOBYLCHENKO  
T.I. BLINOVA

**Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy**

**e-mail: rector@pgfa.ru**

In the article we showed the results of the pharmacognostic investigation of dogrose (*Rosa canina* L.) of the Families Rosaceae roots growing in the North Caucasus. Authenticity and high quality of investigated raw materials indicators were established. Due to the phytochemical analysis in investigated raw materials the presence of organic acids, pectinaceous substances, water-soluble polysaccharides, triterpene saponins, tannins, amino acids had been defined, we established makro- and microelement compounds. The presence of sufficient raw-material base and the received results testify about the further research of dogrose *Rosa canina* L. roots and medical products receptions perspectivity.

Key words: dogrose roots, makro- and microscopic analysis, the phytochemical analysis, qualitative and quantitative structure, biologically active compounds.



## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ В ТРАВЕ ПОЛЫНИ ОДНОЛЕТНЕЙ

**Д.Д. ВИНЮКОВ**  
**Д.А. КОНОВАЛОВ**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*e-mail: konovalov\_da@pochta.ru*

Цель исследования – разработка методики количественного определения суммы сесквитерпеновых лактонов в траве полыни однолетней в пересчёте на артемизинин. Для достижения данной цели использовали сочетание метода тонкослойной хроматографии и прямой спектрофотометрии. В разработанной методике средний процент открываемости составляет 99,85%, а относительное стандартное отклонение не превышает 10-15%, что соответствует величине RSD, оптимальной для данного метода анализа биологического объекта.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о пригодности разработанной методики для контроля качества сырья полыни однолетней.

Ключевые слова: полынь однолетняя, *Artemisia annua*, артемизинин, сесквитерпеновые лактоны, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия.

**Введение.** Согласно литературным данным сесквитерпеновые лактоны полыни однолетней (*Artemisia annua* L.) обладают антиульцерогенной, цитотоксической, антиоксидантной, гепатопротекторной и антимикробной активностями [1]. Кроме этого, полынь однолетняя в народной медицине применяется при лечении туберкулёза. Данные разных исследовательских групп показывают, что основным сесквитерпеновым лактоном полыни однолетней является артемизинин [2]. Актуальной задачей является разработка методики, позволяющей оценивать качество сырья этого растения по основной группе действующих соединений – сесквитерпеновым лактонам.

**Цель данного исследования** – разработать методику количественного определения суммы сесквитерпеновых лактонов в траве полыни однолетней в пересчёте на артемизинин.

**Методы исследования.** Для достижения данной цели использовали сочетание методов тонкослойной хроматографии и прямой спектрофотометрии.

Аналитическую пробу сырья надземной части полыни однолетней измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм. Точную навеску (около 25,0 г) экстрагируют спиртом метиловым в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане порциями по 20 мл 2 раза и по 15 мл 2 раза, в течение 1 часа в каждом случае. Полученные извлечения фильтруют в круглодонную колбу, фильтрат упаривают при пониженном давлении до сухого остатка, остаток растворяют в хлороформе и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят до метки хлороформом (раствор А). Хроматографирование проводят восходящим способом на пластинках «Sorbfil» ПТСХ-П-А (Россия) 10×10 см, в системе растворителей петролейный эфир – этилацетат 9:1. 0,02 мл раствора А наносят микропипеткой в виде полосы длиной 4 см на линию старта. В качестве свидетеля наносят 0,001% раствор артемизинина. После прохождения фронта растворителя с боковой стороны пластинки на которой был свидетель отрезают ленту и проводят её детектирование раствором: спирт этиловый 96% - кислота серная концентрированная – кислота уксусная - анисовый альдегид в соотношении (170:10:20:1), с последующим нагреванием в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С. Через 5 минут обнаруживается зона темно-красного цвета с  $R_f = 0,47 \pm 0,03$ . Отмечают зону, соответствующую артемизинину, и соотносят её с остальной пластинкой. Снимают скальпелем слой сорбента с непроявленной части хроматографической пластинки в зоне сорбции артемизинина. Элюирование сорбента проводят 10 мл хлороформа в трёхкратной повторности. Элюат фильтруют через стеклянный фильтр №4 в круглодонную колбу вместимостью 50 мл и отгоняют растворитель при пониженном давлении на водяной бане до сухого остатка. Сухой остаток растворяют в спирте метиловом и количественно переносят в мерную колбу на 10 мл которую доводят до метки тем же растворителем раствор (Б).

10 мл раствора Б помещают в мерную колбу объемом 25 мл и доводят до метки раствором натрия гидроксида 0,05 моль/л и выдерживают на водяной бане при 45-50 °С 30 минут, охлаждают и определяют оптическую плотность раствора на спектрофо-

тометре марки СФ-46 при длине волны 292 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор 1 мл спирта метилового, доведенного в мерной колбе объемом 50 мл, до метки раствором натрия гидроксида 0,05 моль/л.

Параллельно измеряют оптическую плотность модельного раствора комплекса артемизинина с натрия гидроксидом.

Содержание суммы лактонов в абсолютно сухом сырье в пересчете на артемизинин в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_x \times a_0 \times 10 \times 10 \times 10 \times 25}{a_x \times D_0 \times 100 \times 50 \times 0,02 \times (100 - W)} \times 100\%$$

где X – содержание артемизинина, %;

$D_x$  – оптическая плотность исследуемого раствора,

$D_0$  – оптическая плотность модельного раствора,

$a_0$  – масса артемизинина, г;

$a_x$  – масса сырья, г;

W – влажность сырья.

Для разработки оптимальной методики была установлена область линейной зависимости оптической плотности от концентрации анализируемого вещества. Определение линейности проводили на пяти уровнях концентраций от теоретического содержания суммы лактонов в пересчете на артемизинин в траве полыни однолетней, растворы готовили путем разбавления аликвоты и увеличения аликвоты, растворы имели следующие концентрации 50%, 75%, 100%, 125% и 150% соответственно.

Определение повторяемости методики проводили на одном образце сырья полыни однолетней, на шести параллельных измерениях.

Для оценки точности метода были подготовлены пробы с различными навесками сырья.

Правильность методики устанавливали путем измерения количественного содержания суммы сесквитерпеновых лактонов в траве полыни однолетней в пересчете на артемизинин в растворах, полученных путем добавления артемизинина к навеске сырья.

**Результаты.** На рис. 1, видно, что почти все экспериментальные точки лежат на линии тренда. Следовательно, область линейной зависимости наблюдается при концентрациях суммы лактонов в пересчете на артемизинин от 0,008 до 0,024 г/10 мл, табл. 1.

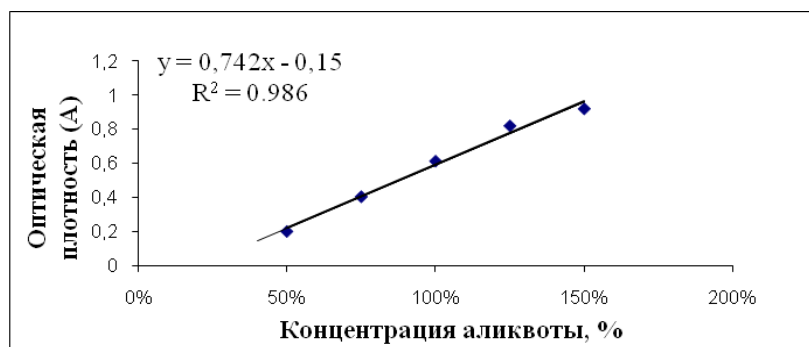


Рис. 1. Зависимость оптической плотности от концентрации аликвоты

Таблица 1

**Концентрации суммы лактонов в пересчете на артемизинин**

№ измерения	Содержание, % от нормируемого значения (около)	Аналитический отклик (оптическая плотность)	Содержание суммы лактонов, г\10 мл.
1	50	0,201	0,0083
2	75	0,405	0,0121
3	100	0,614	0,0161
4	125	0,821	0,0202
5	150	0,921	0,0241

Величина коэффициента корреляции составила 0,98, что считается удовлетворительной корреляцией.

Результаты по исследованию повторяемости разработанной методики представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты установления повторяемости методики**

Повторность	Содержание суммы лактонов в пересчете на артемизинин в абсолютно сухом сырье полыни однолетней, %
1	1,619
2	1,633
3	1,524
4	1,612
5	1,523
6	1,629
Среднее значение	1,588
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	3,3%

Относительное стандартное отклонение равно 3,3%, это говорит о том, что методика позволяет получить удовлетворительные по сходимости результаты.

При оценке точности методики на всех трех уровнях определения концентрации суммы лактонов в анализируемых навесках были получены сопоставимые результаты (табл. 3).

Таблица 3

**Результаты установления точности методики**

№ опыта	Навеска сырья, г	$x_i^*$	$(x_i - \bar{x})$	$(x_i - \bar{x})^2$	Метрологические характеристики
1.	24,2581	1,57	0,014	0,0002	$S_x = 0,0675$ $S_{\bar{x}} = 0,0225$ $\Delta x = 0,052$ $\varepsilon = 3,28\%$ $RSD = 4,3\%$
2.	24,1064	1,63	0,046	0,0021	
3.	24,3271	1,66	0,076	0,0058	
4.	25,2547	1,59	0,006	0,00004	
5.	25,5471	1,54	0,044	0,002	
6.	25,5281	1,61	0,026	0,0007	
7.	26,6471	1,43	0,154	0,024	
8.	26,5268	1,62	0,036	0,0013	
9.	26,4892	1,61	0,026	0,0007	
Среднее значение $\bar{x} = 1,584$					
Сумма значений $\sum (x_i - \bar{x})^2 = 0,03684$					

Примечание: \* – содержание (%) в пересчете на абсолютно-сухое сырье.

Относительное стандартное отклонение равно 4,3% и не превышает величину RSD, предусмотренную для спектрофотометрических методов.

Результаты по установлению правильности методики представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Определение правильности методики (результаты опытов с добавками)**

№ пробы	Количество добавленного стандарта	Содержание суммы лактонов в % теоретическое	Содержание суммы лактонов в % практическое	Открываемость, R, %	
1	0	1,61	1,61	100	$\bar{R} = 99,85$ $SD=5,332$ $RSD=5,34\%$
2	0,05	1,66	1,643	98,97	
3	0,05	1,66	1,674	100,84	
4	0,05	1,66	1,641	102,56	
5	0,1	1,71	1,682	98,36	
6	0,1	1,71	1,675	98,01	
7	0,1	1,71	1,794	104,91	
8	0,15	1,76	1,721	97,78	
9	0,15	1,76	1,738	98,75	
10	0,15	1,76	1,732	98,40	

Примечание: \* – содержание суммы сесквитерпеновых лактонов в абсолютно сухом сырье



В разработанной методике средний процент открываемости составил 99,85 %, а относительное стандартное отклонение не превышает 10-15%, что соответствует величине RSD, оптимальной для данного метода анализа биологического объекта.

**Выводы.** Использование сочетания методов тонкослойной хроматографии и прямой спектрофотометрии позволило разработать методику количественного определения суммы сесквитерпеновых лактонов (в пересчёте на артемизинин) в траве полыни однолетней.

На основании результатов, полученных в процессе валидации методики по параметрам линейности, повторяемости, воспроизводимости и правильности, можно сделать вывод о пригодности разработанной нами методики для контроля качества сырья полыни однолетней.

#### Список литературы

1. Secondary metabolites of *Artemisia annua* and their biological activity / R.S. Bhakuni, [et al.] // *Current Science*. – 2001 - Vol. 80, Is. 1. – P. 35-48.
2. Ferreira, J.F.S. Developmental studies of *Artemisia annua*: flowering and artemisinin production under greenhouse and field conditions./ J.F.S. Ferreira, J.E. Simon, J. Janick - *Planta Medica*, 1995, 61:167–170.

### QUANTITATIVE DEFINITION OF THE SUM OF SESQUITERPENE LACTONES IN A GRASS OF A WORMWOOD ANNUAL

D.D. VINJUKOV  
D.A. KONOVALOV

*Pyatigorsk state  
pharmaceutical academy,  
Pyatigorsk*

*e-mail: konovalov\_da@pochta.ru*

Research objective - working out of a technique of quantitative definition of the sum of sesquiterpene lactones in a grass of a wormwood annual in recalculation on an artemisinin. For achievement of the given purpose used a combination of a method of a thin-layer chromatography and a direct spectrophotometry.

In the developed technique the average percent of a quantification limit makes 99,85%, and the relative standard deviation does not exceed 10-15% that corresponds to size RSD, optimum for the given method of the analysis of biological object.

On the basis of the received results, it is possible to draw a conclusion on suitability of the developed technique for quality assurance of raw materials of a wormwood annual.

Key words: a wormwood annual, an artemisinin, sesquiterpene lactones, a thin-layer chromatography, a spectrophotometry.

## АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭНТЕРОСГЕЛЯ И ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЕЙ В ВАГИНАЛЬНЫХ ГЕЛЯХ МЕТОДОМ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

**Г.В. АЮПОВА**  
**А.А. ФЕДОТОВА**

*Башкирский государственный  
медицинский университет*

**e-mail: FedotovaBGMU@rambler.ru**

Исследовано взаимодействие энтеросгеля с известными гелеобразователями (сополимером стирола с малеиновым ангидридом и карбополом марки Ultrez 10) в составе вагинальных адсорбционных гелей для лечения бактериального вагиноза. Методом инфракрасной спектроскопии (ИК-спектроскопии) установлено отсутствие химического взаимодействия сорбента с гелеобразователями.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, сорбент, гелеобразователь, ИК спектр, полосы поглощения, химическое взаимодействие.

**Актуальность.** Бактериальный вагиноз, сопровождающийся усиленным ростом преимущественно облигатно-анаэробных бактерий и резким снижением концентрации лактобактерий, составляет 30–50% от общей заболеваемости вульвовагинальными инфекциями. Широко используемая при данной патологии антибактериальная терапия вызывает выраженные дисбиотические нарушения в многочисленных экологических нишах, подавляет общий и местный иммунитет, что усугубляет дисбиоз и создает благоприятные условия для развития рецидивирующих форм заболевания [1, 2].

С целью санации влагалища на различных этапах лечения бактериального вагиноза перспективно использование сорбционных гелей. Разработаны составы вагинальных гидрофильных мазей с энтеросгелем.

В соответствии с методологией разработки лекарственных препаратов следует обосновать выбор вспомогательных веществ, их концентрации и характеристики с учетом влияния на функциональные свойства лекарственного препарата (например, стабильность, биодоступность) или на возможность его производства [3].

В зависимости от состава лекарственной формы между лекарственными и вспомогательными веществами могут происходить взаимодействия с образованием Вандер-Вальсовых, водородных, ковалентных связей с образованием соединений и комплексов включения. Метод инфракрасной спектроскопии (ИК спектроскопии) позволяет объективно их выявлять [4]. Происходящие взаимодействия могут повлиять на терапевтическую эффективность лекарств. Особое внимание следует уделять возможности химического взаимодействия компонентов при разработке новых лекарственных средств [5].

**Целью** исследования явилось изучение химического взаимодействия компонентов адсорбционных гелей, разработанных для санации влагалища в терапии бактериального вагиноза. Состав и способ получения гелей защищены патентом РФ [6]. Объектом исследования был сорбент энтеросгель (ЭГ) - (ФС 42-3603-98). В качестве гелеобразователей использовались сополимер стирола с малеиновым ангидридом (ССМА) - (ТУ 6-01-0274010931-01) и карбопол марки Ultrez 10. Составы гелей представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Исследуемые комбинации сорбционных гелей**

№ состава	Компоненты, г				воды до 100,0
	ЭГ	ССМА	карбопол	p-p NaOH 10%	
1	10,0	1,0			
2	10,0		0,25	1,0	

Приготовленные гели и сорбент высушивали до постоянной массы. Для изучения взаимодействия сорбентов и гелеобразователей изучали их ИК спектры, полученные в таблетке с KBr (оптически прозрачный материал во всем исследуемом диапазоне спектра 400-4000 см<sup>-1</sup>) на приборе InfraLUMFT-02.



**Обсуждение результатов.** Интенсивная полоса при  $1050\text{ см}^{-1}$  и полосы средней интенсивности при  $460$  и  $798\text{ см}^{-1}$  спектра ЭГ, соответствуют колебаниям Si-O связей. Среднеинтенсивные валентные колебания при  $2980$  и  $1280\text{ см}^{-1}$  характеризуют –СН группы.

В ИК спектре ССМА (табл. 2) наблюдаются интенсивные полосы поглощения валентных антисимметрических и симметрических колебаний С-Н связей алифатических и ароматических групп при  $3020\text{ см}^{-1}$  и  $2930\text{ см}^{-1}$ . ИК спектр содержит также полосы поглощения валентных колебаний С=C связей при  $1558\text{ см}^{-1}$  и деформационных колебаний С=C связей при  $703\text{ см}^{-1}$  бензольного кольца. Валентные колебания С=О связей дают интенсивную полосу поглощения при  $1716\text{ см}^{-1}$ , а валентные колебания С-О связей полосу поглощения в интервале  $1454\text{-}1400\text{ см}^{-1}$ . Интенсивная полоса поглощения при  $3200\text{ см}^{-1}$  обусловлена валентными колебаниями связей N-H<sub>2</sub> и N-H<sub>4</sub><sup>+</sup> групп. В спектре так же проявляются полосы поглощения деформационных колебаний N-H связей при  $1563\text{ см}^{-1}$  и валентных колебаний С-N связи при  $1191\text{ см}^{-1}$  аммонийных и амидных групп.

В ИК спектре карбопола валентные колебания О-Н связей дают интенсивную полосу поглощения при  $3150\text{ см}^{-1}$ , а асимметрические и симметрические валентные колебания С-Н связей полосы поглощения в интервале  $2935\text{-}2910\text{ см}^{-1}$ . Валентные колебания С=О связей дают интенсивную полосу поглощения при  $1708\text{ см}^{-1}$ . Слабые деформационные колебания С-ОН связей дают полосу поглощения при  $1410\text{ см}^{-1}$ . Валентные колебания С-О связей дают среднеинтенсивную полосу поглощения при  $1180\text{ см}^{-1}$  и  $1230\text{ см}^{-1}$ .

В ИК спектрах продуктов взаимодействия присутствуют все перечисленные выше полосы поглощения связей, характерные для каждого из веществ в отдельности. Они не претерпевают сдвигов и не изменяются по относительной интенсивности, что свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия между исследуемыми соединениями (табл. 2).

Таблица 2

**Полосы поглощения в ИК спектрах гелей и комбинаций гелей с сорбентом**

Гель	Без сорбента		С энтеросгелем	
	Волновое число, $\text{см}^{-1}$	Вероятное отнесение полос	Волновое число, $\text{см}^{-1}$	Вероятное отнесение полос
ССМА	3020, 2930	С-Н	3020, 2980, 2930, 1280	С-Н
	1558, 703	С=C	1050, 798, 460	Si-O
	3200	N-H <sub>2</sub> , N-H <sub>4</sub>	1558, 703	С=C
	1716	С=О	3200	N-H <sub>2</sub> , N-H <sub>4</sub>
	1454-1400	С-О	1716	С=О
	1563	N-H	1454-1400	С-О
	1191	С- N	1563	N-H
Карбопол			1191	С- N
	3150	ОН	2980, 1280, 3935-2910	С-Н
	3935-2910	С-Н	1050, 798, 460	Si-O
	1708	С=О	3150	ОН
	1410	С-ОН	1708	С=О
	1180, 1230	С-О	1410	С-ОН
		1180, 1230	С-О	

**Выводы.** Таким образом, данные ИК спектроскопии свидетельствуют об отсутствии химического взаимодействия между энтеросгелем и гелеобразователями (ССМА, карбопол), что является обязательным условием при разработке новых лекарственных форм.

#### Список литературы

1. Тихомиров, А.Л. Современные принципы лечения бактериального вагиноза / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Фарматека, 2005, №15, с.1-3.
2. Гомберг, М.А. Терапия трихомониоза и бактериального вагиноза: проблемы и пути решения / М.А. Гомберг, К. Плахова // Consilium medicum, 2005, том 7, №3, с. 210-214.
3. Ляпунов, Н.А. Методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, В.А. Бовтенко // Фармацевтическая промышленность, 2009, №1, с.40-49.

4. Идентификация органических соединений/Р. Штайнер [и др.]: Пер. с англ.-М.:Мир, 1983.- С. 704.
5. Деримедведь, И.М. Факторы, определяющие эффективность лекарств / И.М. Деримедведь, А.Б. Перцев, Р.С. Мусиенко// Провизор.- 2003.- №9.- С. 20.
6. Патент №2325148 РФ / Аюпова Г.В., Федотова А.А., Давлетшина Р.Я., Лиходед В.А. и др. // Средство для лечения бактериального вагиноза.- Уфа.- 2008.

## ANALYSIS OF INTERACTION OF ENTEROSGEL AND GEL-FORMING SUBSTANCES IN VAGINAL GELS BY ITS SPECTROSCOPY

G.V. AYUPOVA

A.A. FEDOTOVA

***Bashkir State Medical University***

***e-mail: FedotovaBGMU@rambler.ru***

Interaction of enterosgel with standard gel-forming compounds (styrene copolymer with maleic anhydrate and carbopol of Ultrez 10 brand) in the composition of vaginal adsorbing gels for the treatment of bacterial vaginosis has been studied. By means of IR spectroscopy the absence of chemical interaction of the sorbent with gel forming compounds has been revealed.

Key words: bacterial vaginosis, sorbent, gel-forming substance, IR spectrum, adsorption band, chemical interaction.



## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРАВЫ ПИРЕТРУМА ДЕВИЧЬЕГО

**Д.С. КОНОВАЛОВА**  
**С.А. КУЛЕШОВА**  
**Д.А. КОНОВАЛОВ**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*e-mail: dzannat@mail.ru*

Целью исследования явилось изучение противовоспалительной активности извлечения травы пиретрума девичьего. Влияние извлечения травы пиретрума девичьего на фазы воспалительного процесса изучалось на 48 белых рамбрендных крысах на двух моделях: пролиферативного воспаления и асептического каолинового отёка. В течение 7 дней животным вводили перорально извлечение травы пиретрума девичьего в дозе 1,0 г/кг и препарат сравнения – «Троксевазин» в дозе 80,0 мг/кг. Контрольная группа животных находилась в условиях самозаживления. Извлечение травы пиретрума девичьего достоверно уменьшало величину экссудации в острый период на 47,2% через 24 часа в сравнении с контролем. На фоне препарата «Троксевазин» извлечение травы пиретрума девичьего достоверно снижало отёк к 24-му часу на 32,0%. Интенсивность пролиферативного процесса на фоне препарата «Троксевазин» и извлечения достоверно уменьшалась соответственно на 17,5% и 31,0%. Установлено, что извлечение травы пиретрума обладает противовоспалительной активностью сопоставимой с действием препарата «Троксевазин».

Ключевые слова: пиретрум девичий, извлечение, Троксевазин, противовоспалительная активность.

**Введение.** Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) почти 80% населения нашей планеты предпочитают использовать для лечения преимущественно препараты растительного происхождения. Актуальность использования лекарственных растений и фитопрепаратов неизмеримо возросла в последнее десятилетие, так как препараты из лекарственных растений обладают высокой эффективностью и низкой токсичностью, что обуславливает возможность длительного применения с минимальным риском развития побочных эффектов.

Согласно данным зарубежных исследователей пиретрум девичий проявляет разные виды активности (антимигренозная, противораковая, анальгетическая, фунгицидная и другие). Биологическую активность пиретрума девичьего связывают с сесквитерпеновыми, фенольными и другими соединениями. Отечественное сырье с научной точки зрения изучено мало, хотя в народной медицине растение применяется для лечения головных болей, артрита, ревматизма и других заболеваний, связанных с воспалительным процессом [1].

Ранее проводилось изучение «острой» токсичности извлечения из травы пиретрума девичьего. Было установлено, что извлечение из травы пиретрума девичьего «практически нетоксично» [2].

**Цель данного исследования** – изучить влияние извлечения пиретрума девичьего на течение воспалительного процесса (фазы экссудации и пролиферации).

**Методы.** Траву пиретрума девичьего экстрагировали 70% спиртом этиловым в соотношении 1:10. Полученное извлечение сгущали и сушили в сушильном шкафу при температуре не выше 60°С до сухого остатка. Из сухого остатка готили эмульсию в воде очищенной с добавлением эмульгатора – твин-80. Полученную эмульсию (в дальнейшем именуемую «извлечение») использовали для изучения влияния извлечения пиретрума девичьего на течение воспалительного процесса.

Влияние извлечения пиретрума девичьего на фазу пролиферации изучали на 24 белых рамбрендных крысах обоего пола весом 180-200 г [3]. Модель пролиферативного воспаления создавали имплантацией инородного тела. Животным под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг) в области спины выстригали шерсть, в условиях асептики скальпелем наносили разрез всех слоев кожи и формировали с помощью зажима



«Москит» полость, в которую помещали предварительно простерилизованный ватный шарик весом 15 мг. Края раны сшивали. В течение 7 дней крысы запаивали с помощью гастрального зонда извлечением травы пиретрума девичьего в дозе 1,0 г/кг. Доза извлечения рассчитана в соответствии с содержанием биологически активных соединений в извлечении и соотнесена с дозой препарата сравнения. В качестве препарата сравнения был выбран «Троксевазин», действующим веществом которого является флавоноид – троксерутин. По результатам фитохимического изучения в сырье пиретрума девичьего обнаружены флавоноиды (преобладающим является рутин). Группа сравнения получала в аналогичных условиях взвесь препарата «Троксевазин» (капсулы по 300 мг; производитель: Balkanpharma, Болгария) в дозе 80,0 мг/кг в соответствующих объемах. Доза троксевазина соотнесена с дозой препарата для человека [3,4]. Препарат «Троксевазин» также, как и извлечение, вводился животным перорально в виде эмульсии с твином-80. Контрольная группа животных получала в аналогичных объемах физиологический раствор.

На восьмые сутки эксперимента имплантированный шарик, покрытый грануляционной тканью, извлекали, взвешивали и высушивали в сушильном шкафу до постоянного веса при температуре 60-65 °С в течение нескольких дней.

Способность извлечения травы пиретрума девичьего влиять на фазу экссудации дополнительно изучали на модели каолинового отёка [5].

Для этого 24 белым рамбрендным крысам обоего пола весом 180-200 г вводили перорально исследуемые объекты за 30 минут до создания модели отёка путём введения под апоневроз 0,1 мл 10% взвеси каолина и через 24 часа после моделирования [6]. Величину отёка регистрировали в определенное время.

Результаты опытов обработали методами вариационной статистики, а также с помощью программы Microsoft Excel 2002 версии и представили в табл. 1 и 2.

**Результаты.** Изучение воспалительного процесса на модели пролиферативного воспаления позволяет дать оценку интенсивности экссудативной фазы и качеству процесса пролиферации. С этой целью вычислили разницу в массе (мг) отсепарированного шарика до и после высушивания. Полученная цифра характеризует величину отека, являющегося наиболее выраженным симптомом воспаления. Способность изучаемых объектов влиять на процесс репарации оценивали по разнице в весе высушенного шарика и его исходной массы.

Таблица 1

**Влияние извлечения травы пиретрума девичьего на фазы воспалительного процесса, М±m, мг**

Исследуемый объект	Вес мокрых гранулём, мг	Вес сухих гранулём, мг	Экссудация, мг	Пролиферация, мг
Контроль	376,33±45,12	76,90±9,18	299,63±13,96	61,70±4,12
Троксевазин 80 мг/кг	337,17±36,80	66,00±3,84	271,17±12,40	51,00±2,14*
Извлечение травы пиретрума девичьего 1,0 г/кг	315,50±38,56	57,50±5,28	258,00±8,02*	42,50±3,08*

Примечание: \* – изменения достоверны относительно контроля, p<0,05;

M – среднее арифметическое;

m – стандартная ошибка среднего арифметического.

Как показали исследования, извлечение травы пиретрума девичьего достоверно снижает величину отёка относительно контроля на 14,0%. В сравнении с действием препарата «Троксевазин» выраженность фазы экссудации при применении извлечения травы пиретрума девичьего недостоверно меньше (на 5%) и данный показатель не достоверен. На фоне троксевазина интенсивность пролиферативного процесса достоверно уменьшалась на 17,5%. Введение извлечения травы пиретрума девичьего приве-



ло к достоверному снижению синтеза грануляций на 31,0%. В сравнительном аспекте влияние извлечения травы пиретрума девичьего и троксевазина на пролиферативную фазу воспаления не носило достоверных различий. Таким образом, на модели пролиферативного воспаления установлено антипролиферативное действие извлечения травы пиретрума девичьего.

Таблица 2

**Изучение противоотёчного действия извлечения  
травы пиретрума девичьего,  $M \pm m$ ,  $\Delta\%$**

Исследуемый объ- ект	Исходный объем, мл	Время наблюдений, $\Delta\%$		
		4 часа	24 часа	48 часов
Контроль	0,95±0,08	91,46±10,45	83,39±5,40	57,17±4,95
Троксевазин 80 мг/кг	1,20±0,04	86,67±5,48	65,00±3,14*	40,80±3,02*
Извлечение травы пиретрума девичь- его 1 г/кг	1,09±0,03	88,63±8,59	44,04±6,30**	35,44±2,27*

*Примечание:* \* – изменения достоверны относительно контроля,  $p < 0,05$ ;

\*\* – изменения достоверны относительно троксевазина,  $p < 0,05$ ;

$\Delta\%$  – прирост отёка в %.

В опыте с каолиновым отёком установлено, что профилактическое и лечебное введение извлечения травы пиретрума девичьего приводит к достоверному снижению величины экссудации в острый период на 47,2% через 24 часа и на 38,0% через 48 часов в сравнении с контролем. Относительно препарата сравнения «Троксевазин» извлечение травы пиретрума девичьего достоверно снижает отёк к 24-му часу на 32,0%, к 48-му часу наблюдений – недостоверно на 13,0%.

На модели асептического каолинового отёка, выявлено, что извлечение травы пиретрума девичьего оказывает выраженное противоотечное действие, не уступающее аналогичному эффекту препарата «Троксевазин».

**Выводы.** На модели пролиферативного воспаления извлечение травы пиретрума девичьего снижает интенсивность экссудативной фазы и уменьшает синтез соединительной ткани, т.е. снижает пролиферацию. На модели асептического каолинового отёка извлечение травы пиретрума девичьего обладает выраженным противоотечным действием. Установлено, что извлечение травы пиретрума обладает противовоспалительной активностью, сопоставимой с действием препарата «Троксевазин». Полученные нами результаты позволяют рассматривать пиретрум девичий как лекарственное растение, обладающее противовоспалительной активностью.

#### Список литературы

1. Коновалова, Д.С. Сесквитерпеновые лактоны пиретрума девичьего как биологически активные вещества (обзор) / Д.С. Коновалова, Д.А. Коновалов // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 3-7.
2. Коновалова, Д.С. Изучение острой токсичности водного извлечения пиретрума девичьего / Д.С. Коновалова, М.А. Оганова, Д.А. Коновалов // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2010. – № 65. – С. 458-459.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под редакцией Р.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. И доп. – М.: Изд-во «Медицина», 2005. – 832с.
4. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России: Справочник. - 14-е изд., перераб. и доп. - М.: АстраФармСервис, 2008 г. - С. 1646.
5. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352с.
6. Тринус, Ф. П. Нестероидные противовоспалительные средства / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. – Киев: Здоровье, 1975. – 278с.

## THE STUDYING OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF PYRETHRUM PARTHENIUM HERB

D.S. KONOVALOVA  
S.A. KULESHOVA  
D.A.KONOVALOV

***Pyatigorsk state  
Pharmaceutical Academy,  
Pyatigorsk***

***e-mail: dzannat@mail.ru***

The purpose of current research was the studying of anti-inflammatory activity of *Pyrethrum parthenum* herb extract. The influence of *Pyrethrum parthenum* herb extract for the phases of inflammatory process was studied with 48 white noninbred rats by two models: proliferative inflammations and aseptic kaolin hypostasis. *Pyrethrum parthenum* herb extract in a doses of 1.0 g/kg and a preparation of comparison - "Troxevasin" in a doses of 80 mg/kg the animals were entered peroral within 7 days. The control group of animals was in self-healing conditions. The *Pyrethrum parthenum* herb extract authentically reduced the size of exudation during the sharp period on 47.2% withing 24 hours in comparison with the control. On a background preparation "Troxevasin" the *Pyrethrum parthenum* herb extract authentically reduced a hypostasis to 24 hour on 32.0%. The intensity of proliferative process on a background preparation "Troxevasin" and extract authentically decreased accordingly for 17.5% and 31.0%. It was defined, that *Pyrethrum parthenum* herb extract possesses anti-inflammatory activity comparable to the action of "Troxevasin" preparation.

Key words: *Pyrethrum parthenum*, extract, Troxevasin, anti-inflammatory activity.



УДК 615.322:543.544.943.3:582.998.2

## ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛИСТЬЕВ ПОДСОЛНЕЧНИКА ОДНОЛЕТНЕГО МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

**М.Р. ТАОВА**  
**Д.А. КОНОВАЛОВ**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*e-mail: konovalov\_da@pochta.ru*

Цель исследования – изучение фенольных соединений в листьях подсолнечника однолетнего. Для достижения данной цели использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Методом ВЭЖХ обнаружено 13 соединений, из которых идентифицировано 7 веществ фенольной природы: флавоноид (лютеолин-7-гликозид) и шесть гидроксикоричных кислот (галловая, неохлорогеновая, кофейная, цикориевая, феруловая и коричная). Содержание идентифицированных фенольных соединений составило 66,52% от всех обнаруженным данным методом веществ.

Ключевые слова: подсолнечник однолетний, *Helianthus annuus*, фенольные соединения, высокоэффективная жидкостная хроматография.

**Введение.** Подсолнечник однолетний (*Helianthus annuus*) – широко культивируемое в мире, в том числе в России, растение [1]. В народной медицине извлечения из листьев, цветков и корней находят применение в качестве желчегонных и противовоспалительных средств. Для использования в медицинской практике этого сырья необходимо установить основные биологически активные вещества, оказывающие фармакологический эффект. Согласно данным зарубежных источников химический состав подсолнечника однолетнего представлен терпеновыми, стероидными, фенольными и др. соединениями [2]. Однако отечественное сырьё на эти группы природных соединений практически изучено мало.

**Целью данной работы** явилось изучение фенольных соединений листьев подсолнечника однолетнего.

**Методы.** Для достижения данной цели использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Для этого траву пиретрума девичьего измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм (ГОСТ 214-83). Измельченное сырьё в количестве 10,0 г помещали в колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 50 мл спирта этилового 70%. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение часа с момента закипания спиртоводной смеси. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объём спиртом этиловым 70% до метки. Параллельно готовили серию растворов стандартных образцов фенольных соединений 0,05% в спирте этиловом 70%: рутин, кверцетин, лютеолин, лютеолин-7-гликозида, геспередин, гиперозид, апигенин, дигидрокверцетин, кислоты кофейной, кислоты хлорогеновой, кислоты коричной, кислоты цикориевой, кислоты феруловой, кислоты изоферуловой, кислоты галловой. По 20 мкл исследуемых растворов и растворов сравнения вводили в хроматограф и хроматографировали.

Для анализа фенольных соединений использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф «GILSON-305» (Франция) с ручным инжектором RHEODYNE-7125 USA, результаты обрабатывали с помощью компьютерной программы «МультиХром» (ЗАО Амперсенд, г. Москва). В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка размером 4,6×150 мм LunaC18 100, с размером частиц 5 микрон. Подвижная фаза: метанол-вода-кислота фосфорная концентрированная-тетрагидрофуран, в соотношении 370:570:5:60. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента 1 мл/мин, продолжительность анализа 60 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора «GILSTONUV/VIS-151», при рабочей длине волны  $\lambda$  254 нм.

Идентификацию разделенных веществ проводили путем сопоставления времен удерживания пиков, полученных на хроматограмме проб, с временами удерживания стандартных растворов. Оценку количественного соотношения идентифицированных



веществ в исследуемых образцах проводили по площади пиков, используя метод внутренней нормализации.

**Результаты.** Хроматографические характеристики соединений, обнаруженных методом ВЭЖХ в исследованном извлечении, приведены в таблице.

Таблица

**Фенольный состав водно-спиртового (70%) извлечения  
из листьев подсолнечника однолетнего**

No	Название	Время, мин	Высота, mV	Площадь, mV×сек	Конц., %
1	Растворитель	3.296	1053.40	9404.69	11.88
2	Галловая кислота	3.7	1108.21	28035.32	35.42
3	Пик 3	4.987	135.28	5900.60	7.46
4	Цикориевая кислота	6.646	78.69	3810.98	4.82
5	Кофейная кислота	6.901	83.39	2853.64	3.61
6	Неохлорогеновая кислота	7.941	62.18	7116.19	8.99
7	Пик 7	9.992	36.76	1467.16	1.85
8	Феруловая кислота	11.62	53.65	3876.62	4.90
9	Пик 9	12.3	78.20	3737.22	4.72
10	Пик 10	13.6	42.40	3379.10	4.27
11	Пик 11	14.76	40.72	2522.21	3.19
12	Лютеолин-7-гликозид	20.38	56.47	5666.90	7.16
13	Пик 13	42.36	1.76	95.19	0.12
14	Коричная кислота	46.06	10.73	1280.99	1.62
	Всего:	92.88	2841.86	79146.83	100.00

Методом ВЭЖХ в водно-спиртовом (70%) извлечении листьев подсолнечника однолетнего обнаружено 13 соединений, из них идентифицировано 7 веществ фенольной природы: флавоноид (лютеолин-7-гликозид) и шесть гидроксикоричных кислот (галловая, неохлорогеновая, кофейная, цикориевая, феруловая и коричная). Содержание суммы идентифицированных фенольных соединений составило 66,52% от всех обнаруженным данным методом соединений.

**Выводы.** Таким образом, в составе извлечения полученного с помощью спирта этилового 70% из высушенных листьев подсолнечника однолетнего методом ВЭЖХ было обнаружено 13 соединений, из них идентифицировано 7 веществ фенольной природы (лютеолин-7-гликозид, галловая, неохлорогеновая, кофейная, цикориевая, феруловая и коричная кислоты).

**Список литературы**

1. Гашкова, И.В. *Helianthus annuus L. subsp. annuus var. annuus f. annuus ornamentalis (Wenzl.) Anaszcz.* - Подсолнечник культурный / И.В. Гашкова // Агрэкологический атлас России и сопредельных стран: экономически значимые растения, их вредители, болезни и сорные растения [Интернет-версия 2.0]. 2008 <http://www.agroatlas.ru>.
2. Řeháková, Z. *Slunečnice roční (Helianthus annuus L.). obsahové látky a biologická aktivita* / Z. Řeháková, J. Karlíčková, L. Jahodář, // Chem. Listy. – 2008. – Vol. 102. – P. 116–123.

**STUDYING OF PHENOLIC COMPOUNDS OF LEAVES OF SUNFLOWER ANNUAL  
BY THE METHOD OF HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY**

M.P. TAOVA  
D.A. KONOVALOV

**Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy,  
Pyatigorsk**

**e-mail: konovalov\_da@pochta.ru**

Research objective - studying of phenolic compounds in leaves of sunflower annual. For achievement of the given purpose used a method of a high-performance liquid chromatography (HPLC).

Method of HPLC allowed to discover 13 compounds, including 7 substances of the phenolic nature: a flavonoid (luteolin-7-glycoside) and six hydroxycinnamic acids (gallic, neochlorogenic, caffeic, chicory, ferulic and cinnamon). The maintenance of the sum of the identified phenolic compounds has made 66,52 % from all substances, found out by given method.

Key words: sunflower annual, *Helianthus annuus*, phenolic compounds, a high-performance liquid chromatography.



УДК 615.015.154(453.64+214.21)

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АЗАЛЕПТИНА С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

**А.Ю. ПЕТРОВ<sup>1</sup>**  
**Э.Ф. СТЕПАНОВА<sup>2</sup>**  
**А.В. ПАНТЮХИН<sup>3</sup>**  
**С.А. ГЛАВАТСКИХ<sup>1</sup>**  
**М.А. ГОФЕНБЕРГ<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Уральская государственная  
медицинская академия*

*<sup>2</sup>Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*<sup>3</sup>Саратовский государственный  
медицинский университет  
имени В.И. Разумовского*

**e-mail: pav74@yandex.ru**

Таблетки с пролонгированным высвобождением позволяют снизить дозу лекарственного вещества, поступающего в кровяное русло, по сравнению с простыми таблетками, что в значительной степени способствует уменьшению побочных эффектов и частоты приема препарата. С этой целью разработан состав и технология пролонгированных таблеток с нейролептиком – азалептином. Для получения таблеток «Азапек» пролонгированного действия с азалептином использовался композиционный полимерный носитель КПН-1. Установлено, что разработанные таблетки азалептина «Азапек» обладают пролонгированным действием, высвобождение препарата составляет 24 часа, что достаточно для однократного применения азапека в сутки.

Ключевые слова: азалептин, таблетирование, пролонгированные таблетки

Таблетки занимают в ассортименте аптек около 50% ассортимента лекарственных средств и это связано с удобством применения и компактностью упаковки. Но таблетки как и другие лекарственные формы не лишены недостатков, в связи с чем одной из наиболее важных задач современной фармацевтической технологии является создание лекарственных форм, способствующих повышению биологической доступности лекарственных средств и снижению побочных эффектов. Достичь это можно различными способами, среди которых можно выделить использование специальных вспомогательных веществ и технологических приемов, с помощью которых можно регулировать высвобождение лекарственных веществ из лекарственной формы. Таблетки с пролонгированным высвобождением позволяют снизить дозу лекарственного вещества, поступающего в кровяное русло по сравнению с «простыми» таблетками, что в значительной степени способствует уменьшению побочных эффектов и частоты приема препарата.

Решение настоящей задачи позволит разработать единый методологический подход к технологии пролонгированных лекарственных препаратов, способствующий расширению их номенклатуры. Весьма актуально создание пролонгированных таблеток для средств влияющих на ЦНС, т.к. некоторые из них применяются достаточно продолжительное время. Азалептин является известным и часто назначаемым в клинической практике нейролептиком, обладающим еще седативной активностью. Азалептин применяют при галлюцинозном-бредовых состояниях, шизофрении, маниакальном синдроме, психомоторном возбуждении и других заболеваниях.

Объекты и методы исследования. Азалептин ФС 42-2803-91, композитный полимерный носитель КПН-1 ВФС 42-1840-88, сахараза, кальция стеарат. Определение подлинности азалептина спектрофотометрически при длине волны от 220 нм до 350 нм максимумы поглощения  $240 \pm 2$  нм и  $294 \pm 2$  нм, минимум при  $225 \pm 2$  нм. Количественное определение по оптической плотности раствора азалептина в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной по сравнению с РСО азалептина при длине волны 240 нм, раствор сравнения 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Острую токсичность проверяли на лабораторных мышах массой 18-20 г., биологическую доступность *in vivo* таблеток азалептина пролонгированного действия проверяли на беспородных собаках обоего пола массой 10-12 кг. Животных содержали в стандартных условиях вивария, эксперименты проводили согласно руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Хабриев Р.У.:2005) и приказа МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Правила лабораторной практики в РФ».

Результаты исследования и обсуждение. Для получения таблеток «Азапек» пролонгированного действия с азалептином использовался композиционный полимерный носитель КПН-1, представляющий собой мелкодисперсный аморфный порошок белого

цвета со специфическим запахом, легко растворимый в метиловом и этиловом спирте, 0.1 N. растворе натрия гидроксида. В качестве увлажнителя при влажном гранулировании использовались растворы крахмала, поливинилпирролидона, сахарозы 20% и 50%. Высвобождение азалептина в течение 6 часов из таблеток, полученных с предварительным, влажным гранулированием, приведен на рис. 1.

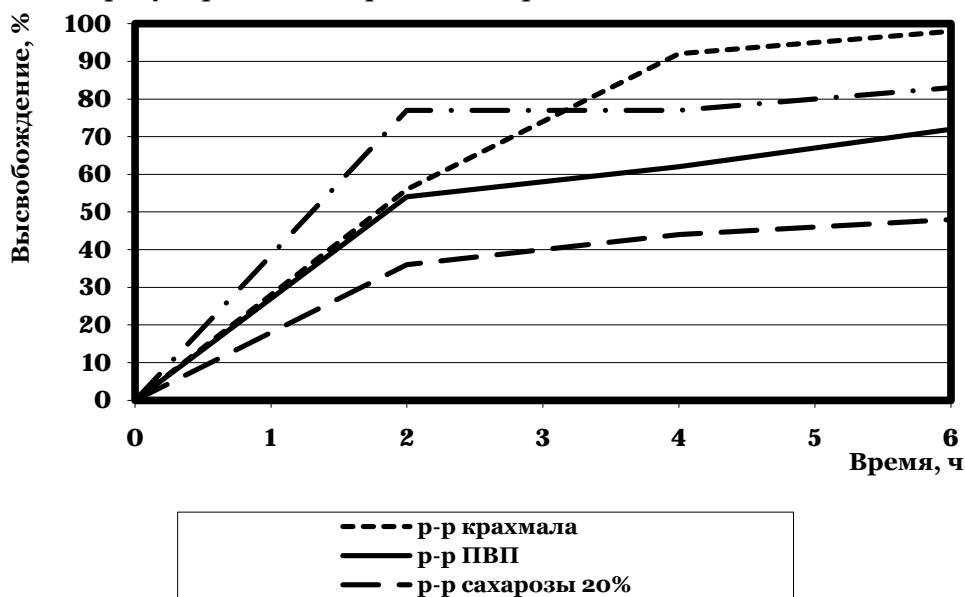


Рис. 1. График зависимости степени высвобождения азалептина в зависимости от увлажнителя гранулята

На рис. 1 отражена зависимость высвобождения азалептина из таблеток полученных с предварительным гранулированием различными увлажнителями. Полученные данные свидетельствуют о том, что наибольшей степенью высвобождения в течение 6 часов обладают таблетки, полученные с предварительным влажным гранулированием с раствором крахмала. Медленнее высвобождение происходит в таблетках, полученных с увлажнителем в виде 20% раствора сахарозы, которые выбраны для дальнейших исследований. Схематично процесс производства пролонгированных таблеток азалептина представлен на рис. 2.



Рис. 2. Технологическая схема производства пролонгированных таблеток азалептина

Биологическую доступность *in vitro* азалептина пролонгированного действия из таблеток азапек 0,2 определяли на приборе «Эрвека». Средой растворения служил 0,1 раствор кислоты хлористоводородной, объем 1000 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин, температура  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ . Забор проб проводили через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 и 24 часа, восполняя отобранный объем растворителем. Пробы по 2 мл доводили растворителем до 50 мл, фильтровали через бумажный фильтр. Количественное определение азалептина определяли спектрофотометрически при длине волны  $240 \pm 2$  нм. Результаты исследования приведены на рис. 3.

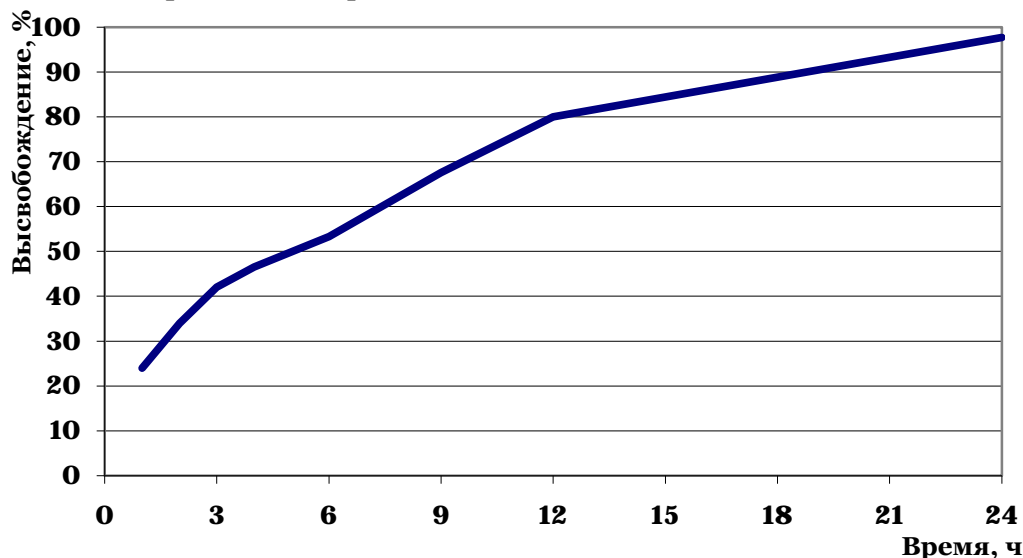


Рис. 3. График зависимости степени высвобождения азалептина из таблеток азапек

Как видно из рисунка азалептин относительно равномерно высвобождается из таблеток в течении суток. Половина дозы препарата высвобождается в течении первых 4 – 6 часов, вторая половина в последующее время.

Дальнейшие исследования были посвящены изучению острой токсичности и биологической доступности *in vivo*. Острую токсичность определяли на белых мышах массой 18-20 г в группах по 10 шт. Животных за 18 часов до эксперимента лишали пищи. Препарат вводили в дозе 150, 200 и 250 мг/кг, с учетом вспомогательных веществ 200, 370 и 460 для таблеток азалептина и 370, 490 и 610 мг/кг для азапека. За животными наблюдали в течении 14 суток, результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1

#### Результаты определения острой токсичности таблетированных форм азалептина

Лекарственный препарат	Доза мг/кг	Число погибших животных	ДЛ <sub>50</sub> мг/кг
Азапек 0,2	150	1	220,0
	200	2	
	250	4	
Азалептин 0,1	150	2	195,8
	200	3	
	250	4	

Как видно из табл. 1 острая токсичность азапека имеет тенденцию к снижению с дозы ДЛ<sub>50</sub> 190 мг/кг и 195,8 мг/кг для таблеток азалептина 0,1 до 220 мг/кг. Таким образом пролонгирование действия препарата приводит к снижению его острой токсичности, что характерно для препаратов пролонгированного действия.

Анализ крови животных проводили добавляя плазме крови 10 мкг орто-нитроанилина в качестве внутреннего стандарта. Экстрагировали двумя порциями хлороформа 3 мл и 5 мл, встряхивая каждый раз на шейкере в течении 15 мин. Извлечение фильтровали через 2 г безводного натрия сульфата. Хлороформ испаряли, сухой остаток растворяют в 0,2 мл жидкой фазы и фильтровали. При построении калибро-



вочной кривой для ВЭЖХ в плазму добавляли 0,2; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 5,0 мкг азалептина, 10 или 1 мкг орто-нитроанилина (внутренний стандарт) и проводили экстракцию по вышеописанной схеме.

Анализ проводили на жидкостном хроматографе LSI с УФ – детектором 254 нм, сорбент Сепарон SIX NH<sub>2</sub>, элюент: смесь гексан:хлороформ:изопропанол 70:22:8. на основании графика рассчитывали концентрацию азалептина в пробах в мкг/мл рис 4.



Рис. 4. Динамика изменения концентрации азалептина в крови животных при приеме таблеток азалептина 0,1 (2 шт) промышленного производства и таблеток азапек 0,2

Таким образом, из графика следует, что таблетки азапек обладают пролонгированным действием.

**Заключение.** Разработан состав и технология таблеток с нейролептиком пролонгированного действия, в которых в качестве пролонгатора служит композитный полимерный носитель КПН -1. С помощью биофармацевтических исследований доказано снижение острой токсичности, в связи с уменьшением максимальной концентрации в крови и сглаживании колебаний. Высвобождение препарата *in vitro* и *in vivo* составляет 24 часа, что достаточно для однократного применения азапека в сутки.

#### Список литературы

1. Андреева, И.Н. Основные направления и перспективы развития технологии корригированных препаратов в отечественном фармацевтическом производстве / И.Н. Андреева, Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 1. – С. 99-100.
2. Крикова А.В. Технология приготовления таблеток с микрокапсулами диосмина / А.В. Крикова, Э.Ф. Степанова // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII. – № 2. – С. 144.
3. Пантюхин, А.В. Разработка оптимальной технологии и исследование процесса микрокапсулирования гидрофобных веществ / А.В. Пантюхин // Вестник воронежского государственного университета, серия химия биология фармация. – 2006. – №2 – С. 338-339.
4. Разработка технологии и стандартизация таблеток изониазида с пиридоксина гидрохлоридом / Е.В. Компанцева, Л.П. Овчаренко, Халата А.В. и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2005. – № 2. – С. 17-20.
5. Степанова, Э.Ф. Разработка и исследование твердых лекарственных форм с повышенной биодоступностью / Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 1. – С. 47.
6. Шевченко, А.М. Оценка способов приготовления гранулята для шипучих таблеток дротаверина гидрохлорида / А.М. Шевченко // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2006. – № S23. – С. 66-68.
7. Шевченко, А.М. Перспективы производства и применения твердых быстрорастворимых лекарственных форм / А.М. Шевченко // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2006. – № 2. – С. 420-422.



## TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL APPROACHES TO CREATION OF MEDICINAL FORM OF CLOZAPINE WITH CONTROLLED RELEASE

A.YU. PETROV<sup>1</sup>

E.F. STEPANOVA<sup>2</sup>

A.V. PANTYUHIN<sup>3</sup>

S.A. GLAVATSKIH<sup>1</sup>

M.A. HOFFENBERG<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> *Ural State Medicinal Academy*

<sup>2)</sup> *Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

<sup>3)</sup> *Saratov State Medical  
University named  
V.I. Razumovsky*

*e-mail: pav74@yandex.ru*

Tablets with the prolonged release allow to decrease a dose of medicinal substance incoming in a bloodstream as compared with simple tablets, that substantially promotes reduction of side effects and frequency of reception of preparation. The composition and technology of the prolonged tablets with Clozapine has been developed. For receiving of tablets "Azapek", containing Clozapine, a composite polymeric carrier KPN-1 was used. It is established that tablets Azapek possess the prolonged action. Release time of a preparation is 24 hours, which makes possible to take it once per 24 hours.

Key words: Clozapine, pelleting, prolonged tablets.

## МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА

**И.В. СПИЧАК**  
**Ю.С. ДЕРЕГЛАЗОВА**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: Spichak@bsu.edu.ru*

В статье представлены результаты маркетингового исследования российского и регионального фармацевтических рынков лекарственных средств для лечения ювенильного артрита. Установлены основные показатели и тенденции развития ассортимента лекарственных средств. Определены стратегические возможности регионального фармацевтического рынка с целью оптимизации и рационализации фармацевтической помощи больным, страдающим ювенильным артритом в регионе.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, ювенильный артрит, маркетинговое исследование, лекарственные средства.

На сегодняшний день хронические воспалительные заболевания суставов у детей – актуальная проблема современной педиатрической ревматологии. В России проживает около 600 тыс. детей с ограниченными возможностями. Одним из тяжелейших заболеваний, которому подвержены дети в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, является юношеский (ювенильный) артрит (ЮА).

ЮА обладает тенденцией к хроническому прогрессирующему течению, оказывающему значительное влияние на качество жизни больного ребенка [1], а главное, является причиной развития детской инвалидности, которая наступает в течение первых 10 лет болезни у 50 % детей с поражениями суставов. Кроме того, по данным официальной статистики в Российской Федерации ежегодно регистрируется до 17 000 случаев ревматологических заболеваний в популяции детского населения в возрасте до 17 лет.

В настоящее время рынок лекарственных средств представлен значительным спектром препаратов, применяемых для лечения ЮА. Актуальным является изучение тенденций его формирования путем проведения маркетинговых исследований.

**Целью исследования** является анализ российского и регионального рынка лекарственных средств для лечения ювенильного артрита.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения исследования использованы справочники официальной информации о лекарственных средствах: Видаль «Лекарственные препараты в России», Регистр лекарственных средств России за 2006–2010 гг.; прайс-листы ЗАО «СИА Интернейшнл–Белгород» и ЗАО «Протек» г. Курск.

Методы исследования: контент-анализ, структурный, сравнительный, графический, методы маркетингового и математического анализов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для реализации поставленной цели сформирована концепция исследования, включающая три этапа: разработка макроконтура рынка препаратов, предназначенных для лечения ЮА; формирование мезоконтур регионального рынка лекарств; определение стратегических возможностей Белгородского рынка лекарственных средств для лечения ЮА.

На первом этапе в соответствии с концепцией исследования в ходе анализа официальных источников информации о препаратах сформирован информационный массив лекарственных средств для ЮА, который включает 97 препаратов, 22 торговых наименования и 10 международных непатентованных наименований лекарственных средств (ЛС) из 4 фармакотерапевтических групп.

Структуру ассортимента по фармакотерапевтическим группам согласно АТХ - классификации формируют преимущественно: средства, влияющие на костно-мышечную систему (М)–50%, на втором месте гормоны для системного применения (исключая половые гормоны)–30%, далее следуют противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (L)–10% и противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты (Р)–10%.

В ходе детального внутригруппового анализа установлено, что в группе средств, влияющих на костно-мышечную систему, доминируют противовоспалительные и про-



тиворевматические препараты – 83%, среди которых на производные уксусной кислоты приходится 60%.

В ассортименте ЛС для лечения ЮА выявлены монокомпонентные и комбинированные ЛС сложного состава. В общей структуре доминирующая часть принадлежит монокомпонентным препаратам – 90%, комбинированные составляют 10%.

В ходе сегментационного анализа по производственному признаку установлено преобладание доли ЛС зарубежного производства-59,8%, остальные 40,10%- отечественные препараты.

Анализ предложений ассортимента ЛС по иностранным странам-производителям показал, что всего зарегистрированы предложения 14 зарубежных стран. Среди них первое место в рейтинге принадлежит Индии – 36%, второе Германии – 13,1%, третье Сербии – 9,5%.

Установлено, что зарубежные препараты, предназначенные для лечения ЮА, предлагают 9 фармацевтических фирм. Среди них первую рейтинговую позицию занимает Indus Pharma – 27,2%.

Препараты отечественного производства, главным образом, представлены компанией Синтез АКО – 12,19%.

Сегментирование ассортимента по виду лекарственной формы выявило, что доля твердых форм для лечения ЮА в общей структуре ассортимента составляет 49,5%, жидких – 26%, мягких – 24,5%. Среди твердых ЛФ доминируют таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике-45%, далее следуют таблетки без оболочки – 23,38%, затем таблетки, покрытые оболочкой пролонгированного действия – 14,3%, на долю «Прочих» приходится 17,3%.

Жидкие лекарственные формы представлены, преимущественно, в форме растворов-80% и капель-20%.

Среди мягких лекарственных форм преобладают гели – 39,47%, далее следуют суппозитории – 34,2%, мази – 23,7% и бальзамы – 2,6%.

Осуществлен анализ динамики регистрации ЛС, который позволил установить, что на российском рынке за анализируемые 2006-2010гг. средний индекс обновления ассортимента составил 19,98%, что свидетельствует о тенденциях развития данного сегмента.

В ходе анализа полученных данных, составлен макроконтур фармацевтического рынка ЛС, применяемых для лечения ЮА, который представлен, как правило, средствами, влияющими на костно-мышечную систему-50%, ведущую позицию среди которых занимают противоревматические и противовоспалительные препараты – 83%. По производственному признаку преобладают препараты зарубежного производства-59,8%, страны-производителя Индии – 36%, где лидером является компания Indus Pharma – 27,2%. В общей структуре российского рынка доминируют монопрепараты – 90%. Изучаемый ассортимент представлен, как правило, твердыми лекарственными формами – 49,5%, преимущественно в виде таблеток, покрытых оболочкой, растворимой в кишечнике – 45%. Индекс обновления за период с 2006 по 2010 гг. составил 19,98%.

На втором этапе в соответствии с концепцией исследования проведен анализ регионального фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения ЮА на примере Белгородской области. В ходе контент- анализа прайс-листов компаний «СИА Интернейшнл-Белгород» и «Протек» составлен информационный массив препаратов для лечения ЮА.

Установлено, что мезоконтур регионального рынка лекарственных препаратов в основном формируется противовоспалительными и противоревматическими препаратами – 80%, в 50% это производные уксусной кислоты, в большинстве случаев зарубежного производства – 56,75%, при этом лидирует страна-производитель Сербия – 24%, в частности, компания Nemofarm – 23,8%

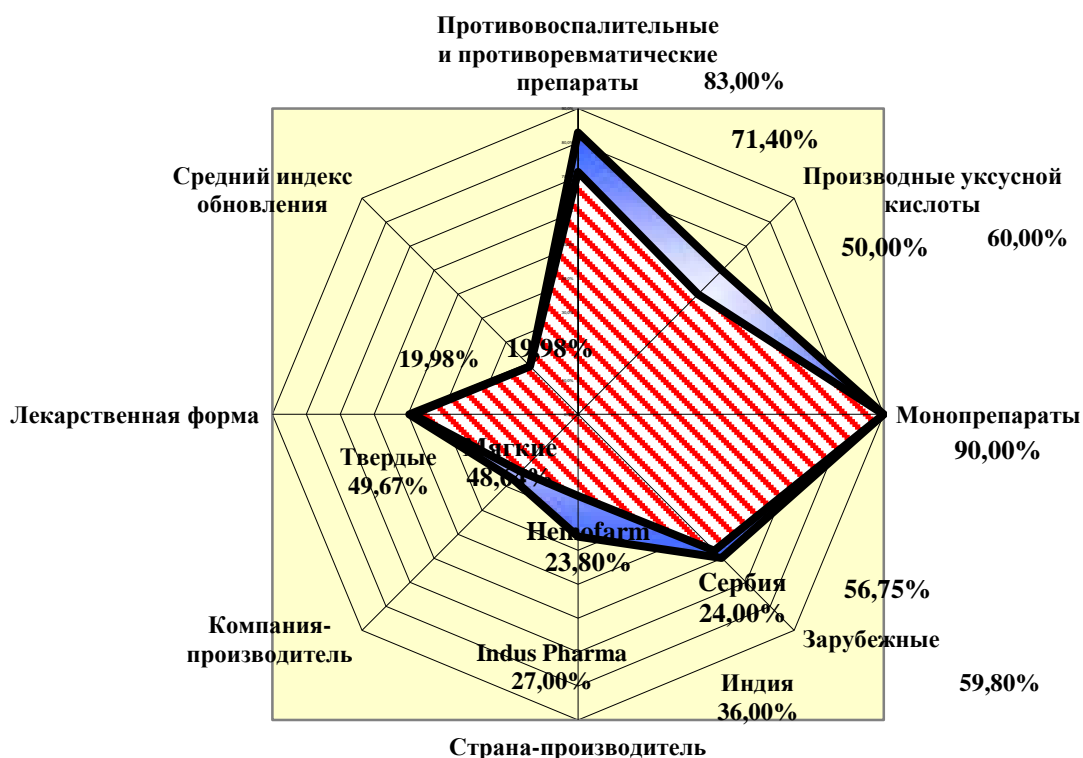


Рис.1. Ассортиментные контуры Белгородского и российского рынков препаратов для лечения ювенильного артрита, (%).

Белгородский рынок представлен также монопрепаратами-90%, с преобладанием мягких лекарственных форм – 43,24%. Индекс обновления совпадает со значениями российского и составляет 19,98%.

Установлено, что ассортиментный контур регионального рынка входит в границы российского и аналогичен ему по основным параметрам. Однако, существует потенциал для расширения его границ с использованием имеющихся ресурсов (рис.1).

На третьем этапе исследования определены основные стратегические направления развития регионального рынка. Так, на наш взгляд, к ним следует отнести: необходимость обновления ассортимента за счет инновационных лекарственных форм, включение в ассортимент поликомпонентных препаратов, повышение доли детских лекарственных форм, увеличение ассортимента отечественных лекарственных средств, являющихся более привлекательными по ценовой категории.

Результаты исследования предоставлены в Департамент здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области с целью оптимизации лекарственной политики в регионе.

#### Список литературы

1. Насонова, В.А. Ювенильный идиопатический артрит / В.А. Насонова // Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. – 2007. – С.127.



---

## MARKETING RESEARCH OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF JUVENILE ARTHRITIS

I.V. SPICHAK  
Y.S. DEREGLAZOVA

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: Spichak@bsu.edu.ru**

We research Russian and regional pharmaceutical market of remedies for juvenile arthritis. In our work we found inter-linkages and tendency of regional market development. It is very important to create strategy of pharmaceutical support in region, because the main target of our research is optimization of pharmaceutical assistance.

Key words: pharmaceutical market, juvenile arthritis , marketing research, remedies.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ОЦЕНКИ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ГИПОКСЕНА ИЗ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ

**С.О. ЛОСЕНКОВА<sup>1</sup>**

**Э.Ф. СТЕПАНОВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Смоленская государственная медицинская академия

<sup>2</sup>Пятигорская государственная фармацевтическая академия

**e-mail: :lozenkova-so@mail.ru**

В статье представлены сведения о разработке методики теста «растворение» с целью стандартизации трансдермального пластыря с гипоксеном (поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом натрия).

Ключевые слова: тест «Растворение», лопастная мешалка, УФ-спектрофотометрия, трансдермальный пластырь с гипоксеном.

Трансдермальные лекарственные формы относятся к парентеральным лекарственным формам с контролируемой скоростью доставки лекарственных веществ (ЛВ).

В настоящее время разработан проект общей фармакопейной статьи (ОФС) на лекарственную форму «ТТС» для ГФ XII издания. Проект разработан на основании материалов ведущих зарубежных фармакопей: Европейской, Британской, в которых одним из тестов контроля качества ТТС является тест растворения [6, 7], вошедший в проект ОФС «ТТС» для ГФ XII.

Тест «Растворение» для трансдермальных пластырей позволяет прогнозировать скорость высвобождения ЛВ из матрицы чрескожно в системный кровоток и соответственно, время наступления терапевтического эффекта. Поэтому условия проведения испытания должны быть приближены к физиологическим параметрам. Тест «Растворение» является биофармацевтическим методом исследования *in vitro* и его проводят на приборах «Вращающаяся корзинка», «Лопастная мешалка», «Проточная ячейка». Число оборотов вращения лопасти или корзинки, а также скорость потока подбирают экспериментально [1]. Поэтому с целью разработки норм качества для трансдермального пластыря с поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом натрия авторами предложена методика теста «Растворение».

**Экспериментальная часть.** В процессе исследований, касающихся оптимизации компонентов для трансдермального пластыря, сконструированы 4 состава адгезивной матрицы, отличающиеся количественным содержанием гипоксена (поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия). Адгезивную матрицу получали согласно разработанной технологической схемы. К субстанции поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия (0,027; 0,054; 0,081; 0,11) прибавляли тёплый 0,5% раствор натрия метабисульфита в пропиленгликоле-1,2, спирт этиловый 95% (консервант), поливинилпирролидон (ПВП К30) среднемолекулярный (Biochemica). Всё тщательно гомогенизировали. Далее подвергали воздействию источника ультразвука (ультразвуковой скальпель УРСК-7н) в течение 30 секунд (22-25 кгц) с целью растворения поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия и гомогенизации смеси. После растворения поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия смесь переносили на непроницаемую плёнку-подложку с неметаллизированной стороны площадью 25 см<sup>2</sup>. Высушивали при комнатной температуре 24 часа. Количество поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия рассчитано с учётом влажности препарата, составляющей 8,43%.

Тест «Растворение» является биофармацевтическим методом исследования *in vitro* и позволяет оценить не только характер высвобождения ЛВ из ЛФ, но и определить зависимость степени высвобождения гипоксена (поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия) от его количественного содержания в лекарственной форме (ЛФ). Тест «Растворе-



ние» проводили с использованием аппарата мешалочного типа «Лопастная мешалка» или «Лопасть над диском» (тестер растворимости ErwecaDT 700) на основании материалов зарубежных фармакопей [7]. Определение количественного содержания высвобождающегося гипоксена проводили методом УФ-спектрофотометрии.

В качестве материалов использованы липкая лента, фольга пищевая, мембрана «Карбосил». Среда растворения – 0,05% раствор натрия метабисульфита в фосфатном буфере (рН=7,4; объём 600мл), температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , скорость вращения лопасти 50 об/мин. Фосфатный буфер или вода очищенная хорошо моделируют кровеносную систему организма. В состав буферного раствора введён натрия метабисульфит для предотвращения разложения гипоксена в водном растворе.

В некоторых литературных источниках указано, что данный тест можно проводить без мембраны (диализной плёнки) в том случае, если адгезивная матрица пластыря и ЛВ липофильны. В нашем исследовании матрица и ЛВ гидрофильны, поэтому необходимо использовать полупроницаемую мембрану (диализную плёнку).

Трансдермальные пластыри площадью  $25\text{cm}^2$  с разным содержанием ЛВ помещали в изготовленные пакеты из диализной полисилоксанкарбонатной плёнки «Карбосил» толщиной 45-50 мкм (площадью  $36\text{cm}^2$ ) при этом не допускали образование складок. Прибор для реализации теста растворения представлял собой стандартную группу из 8 термостатированных стаканов с лопастными мешалками. Подготовленный образец с мембраной помещали в держатель на первое уплотнительное кольцо, прижимали вторым уплотнительным кольцом, закрепляли гайками. Для контрольного опыта из мембраны «Карбосил» готовили такой же образец пластыря, но без гипоксена, таким же способом закреплённый в держателе. Держатели с образцами прикрепляли липкой лентой к нижней части лопастных мешалок. Помещали в каждые 6 сосудов указанный объём (600мл) предварительно термостатированной ( $37^{\circ}\text{C}$ ) среды растворения. В 5 круглодонных сосудов опускали мешалки с держателями пластырей, содержащими гипоксен мембраной в фосфатный буфер, а в 6-й мешалку с держателем образца, не содержащим гипоксен. Тест растворения начинали немедленно с указанной скоростью. Лопастные мешалки с держателями вращались в поверхностном слое воды (1-2мм). Из каждого сосуда через отверстие в крышке отбирали пипеткой по 3,0мл пробы раствора через определённые промежутки времени 0,5, 2, 4, 24 часа из центра среды растворения [3, 5].

Удаляемый объём замещали чистым растворителем. 3,0мл диализата помещали в кювету спектрофотометра СФ 2000-02. Анализировали спектрофотометрически в диапазоне волн 200-380нм, измерение проводили в максимуме  $305 \pm 3\text{нм}$  при толщине слоя 10мм. В качестве раствора сравнения использовали 0,05% раствор натрия метабисульфита в фосфатном буфере. Фоновое влияние контрольного образца (держатель с пластырем без гипоксена) учитывали при расчёте количественного содержания поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия. Параллельно, в тех же условиях измеряли оптическую плотность разведения рабочего стандартного образца (РСО) поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия [4].

Выбранные промежутки времени позволяют зарегистрировать начало высвобождения ЛВ из ЛФ, время максимального высвобождения, а также указать на пролонгированный характер высвобождения.

Количество грамм (Mti) растворённого поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия (i-я проба) в указанные периоды времени (ti) с 1смI, в г/смI вычисляли по формуле 1:

$$\frac{(A_{ti} - A_k) \cdot 0,1 \cdot 41,0 \cdot 600,0}{M(t_i, 0,5 \text{ часа})} = A_0 \cdot 4100,0 \cdot 450,0 \quad (1)$$

где M(ti) – количество грамм гипоксена, высвобождающегося за определённый период времени; A<sub>ti</sub> – оптическая плотность раствора i-й пробы к моменту времени ti;





Ак – оптическая плотность раствора контрольного образца; Ао - оптическая плотность раствора РСО гипоксена. При определении М(тi) через 2, 4, 24 часа формула 2 приобретает следующий вид:

$$M(t_i) = \frac{(A_{ti} - A_k) \cdot 0,1 \cdot 100,0}{A_o \cdot 100,0 \cdot 5,0} + X(t_i), \quad (2)$$

где X(t<sub>i</sub>) – содержание гипоксена в граммах в отобранной пробе (3,0мл), предназначенной для количественного определения через 2, 4, 24 часа.

$$X(t_i) = M(t_i) / 200 \quad (3)$$

Опыты проведены с 6 образцами пластыря каждой серии, отличающейся количественным содержанием поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия. Фоновое влияние контрольного образца (держатель с пластырем без ЛВ) нулевое. Результаты эксперимента представлены в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1

**Количественное содержание поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в диализате в разные периоды наблюдения**

Периоды наблюдения	№1 (0,027г)	№2 (0,054г)	№3 (0,081г)	№4 (0,110г)
30 минут	0,0010 0,0010	0,0021 0,0017	0,0015 0,0017	0,0019 0,0021
	0,0009 0,0010	0,0018 0,0022	0,0017 0,0017	0,0026 0,0023
	0,0010 0,0009	0,0025 0,0021	0,0015 0,0017	0,0014 0,0024
2 часа	0,0039 0,0034	0,0076 0,0062	0,0036 0,0037	0,0051 0,0049
	0,0038 0,0031	0,0051 0,0068	0,0037 0,0038	0,0054 0,0049
	0,0036 0,0033	0,0060 0,0072	0,0038 0,0039	0,0058 0,0054
4 часа	0,0089 0,0090	0,0165 0,0178	0,0075 0,0075	0,0085 0,0085
	0,0090 0,0086	0,0165 0,0175	0,0082 0,0085	0,0072 0,0092
	0,0087 0,0089	0,0171 0,0176	0,0085 0,0078	0,0087 0,0104
24 часа	0,0136 0,0138	0,0266 0,0281	0,0219 0,0240	0,0280 0,0300
	0,0143 0,0143	0,0276 0,0283	0,0227 0,0241	0,0290 0,0262
	0,0143 0,0143	0,0281 0,0272	0,0235 0,0244	0,0300 0,0310

Примечание: №1 – пластырь с содержанием гипоксена 0,027г, №2 – пластырь с содержанием гипоксена 0,054г, №3 – пластырь с содержанием гипоксена 0,081, №4 пластырь с содержанием гипоксена 0,110г.

Таблица 2

**Метрологическая характеристика метода**

Периоды наблюдения	№1	№2	№3	№4
30 минут	$\bar{X} = 0,00095$	$\bar{X} = 0,00207$	$\bar{X} = 0,00163$	$\bar{X} = 0,00212$
	$\Delta \bar{X} = 0,057 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 0,302 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 0,108 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 0,452 \cdot 10^{-3}$
	$\varepsilon = \pm 6,05\%$	$\varepsilon = \pm 14,56\%$	$\varepsilon = \pm 6,63\%$	$\varepsilon = \pm 21,32\%$
2 часа	$\bar{X} = 0,00352$	$\bar{X} = 0,00648$	$\bar{X} = 0,00375$	$\bar{X} = 0,00525$
	$\Delta \bar{X} = 0,321 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 0,949 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 0,110 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 0,373 \cdot 10^{-3}$
	$\varepsilon = \pm 9,12\%$	$\varepsilon = \pm 14,64\%$	$\varepsilon = \pm 2,93\%$	$\varepsilon = \pm 7,10\%$
4 часа	$\bar{X} = 0,00885$	$\bar{X} = 0,01720$	$\bar{X} = 0,00800$	$\bar{X} = 0,00873$
	$\Delta \bar{X} = 0,172 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 0,592 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 0,488 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 1,090 \cdot 10^{-3}$
	$\varepsilon = \pm 1,94\%$	$\varepsilon = \pm 3,44\%$	$\varepsilon = \pm 6,10\%$	$\varepsilon = \pm 12,48\%$
24 часа	$\bar{X} = 0,0141$	$\bar{X} = 0,02770$	$\bar{X} = 0,02340$	$\bar{X} = 0,02892$
	$\Delta \bar{X} = 0,332 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 0,686 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 1,006 \cdot 10^{-3}$	$\Delta \bar{X} = 1,860 \cdot 10^{-3}$
	$\varepsilon = \pm 2,35\%$	$\varepsilon = \pm 2,48\%$	$\varepsilon = \pm 4,30\%$	$\varepsilon = \pm 6,43\%$

Далее скорость подачи гипоксена из матриц определяли как тангенс угла наклона стационарного участка прямой.

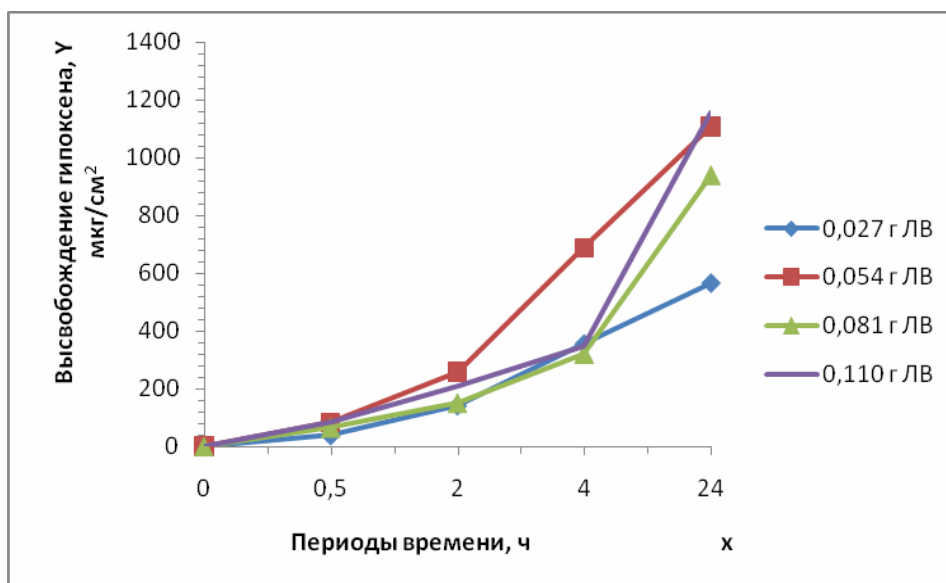


Рис. 1. Типичный профиль высвобождения *invitro* поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия из трансдермальных пластырей с различным его содержанием через определённые промежутки времени

Таблица 3

**Количество высвободившегося (мкг/см<sup>2</sup>), степень высвобождения (%) и скорость подачи гипоксена за промежуток времени (мкг/ч·см<sup>2</sup>) из пластырей с различным содержанием поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия**

Периоды наблюдения		Значение показателей через интервалы времени 0,027г ЛВ	Значение показателей через интервалы времени 0,054г ЛВ	Значение показателей через интервалы времени 0,081г ЛВ	Значение показателей через интервалы времени 0,110г ЛВ
0,5 часа	A(мкг/см <sup>2</sup> )	38,00±2,30	82,67±12,07	65,33±4,34	84,87±18,07
	X,%	3,58±0,200	3,83±0,559	2,02±0,135	1,92±0,406
	V(мкг/ч·см <sup>2</sup> )	76,00±4,60	165,33±24,14	130,67±8,67	169,73±36,13
2 часа	A	140,66±12,85	259,33±37,96	150,00±4,40	209,93±14,93
	X,%	13,02±1,188	12,00±1,757	4,63±0,135	4,77±0,335
	V(0,5-2 часа)	68,44±8,97	117,78±24,30	56,44±3,27	83,38±18,55
4 часа	A	354,00±6,90	686,67±23,70	320,00±19,51	349,20±43,60
	X,%	32,78±0,638	31,79±1,094	9,88±0,600	7,96±0,993
	V(2-4 часа)	106,67±6,86	213,67±19,66	85,00±8,98	69,63±23,77
24 часа	A	564,00±13,27	1106,00±27,43	937,33±40,23	1156,67±74,40
	X,%	52,22±1,228	51,21±1,271	28,93±1,240	26,39±1,642
	V(4-24ч)	10,5±0,82	20,97±1,35	30,87±2,02	40,37±3,82

Таким образом, степень и скорость высвобождения поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия(гипоксена) из пластыря изменяется пропорционально при его содержании не более 0,054 г. Последующее увеличение концентрации ЛВ (до 0,081г) в пластыре способствовало уменьшению степени высвобождения поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия в 2-2,5 раза.

Степень высвобождения поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия из трансдермальных пластырей с содержанием 0,027 г и 0,054 г ЛВ через 30 минут может быть не более 5%, через 2 часа – более 5%, но не более 15%, через 4 часа – до 35%, через 24 часа – более 50%.

#### Выводы

1. Скорость трансдермальной подачи изменяется пропорционально содержанию гипоксена(поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия) до 0,054г ЛВ в пластыре.

2. Разработанная методика теста «Растворение» для трансдермальных пластырей легко воспроизводима, соответствует принятой в зарубежных фармакопеях и может быть использована с целью включения в ФСП на трансдермальный пластырь с гипоксеном.

### Список литературы

1. Давыдова, К.С. Тест «Растворение» в контроле качества лекарственных средств / К.С. Давыдова, Ю.И. Кулинич, И.Е. Шохин // Ремедиум. – 2010, №5. – С.42.
2. Мизина, П.Г. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) / П.Г. Мизина, В.А. Быков, Ю.И. Настина [и др.] // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2008, №1. – С.176-183.
3. НД «Транстек 20, 30, 40» № 42-12758-03.
4. ФСП «Гипоксен Поли(дигидроксифенилен)тиосульфонат натрия» № 42-0064345302.
5. ФСП «Нитроперкутен ТТС» № 42-0003-0003-00.
6. Тохмахчи, В.Н. Разработка проекта общей фармакопейной статьи «Трансдермальные терапевтические системы» / В.Н. Тохмахчи, А.Е. Васильев, И.И. Краснюк [и др.] // Фармация. – 2008, №3. – С.3-6.
7. Eur.Pharmacopoeia, 5ded., приложение 8, 2006.

## USE OF THE TEST "DISSOLUTION" FOR THE ESTIMATION OF SPEED OF LIBERATION HYPOXEN FROM TRANSDERMAL THE PLASTER

S.O. LOSENKOVA<sup>1</sup>

E.F. STEPANOVA<sup>2</sup>

<sup>1)</sup> *Smolensk State Medical Academy*

<sup>2)</sup> *Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy*

*e-mail: losenkova-so@mail.ru*

In article data on working out of a technique of the test "dissolution" for the purpose of standardization transdermal a plaster with hypoxen are presented.

Key words: the test "Dissolution", mixer withblade, Uf-spektrofotometrija, transdermal a plaster with hypoxen



## АНТОЦИАНЫ ПЛОДОВ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РОДА БУЗИНА

**Д.А. ГОСТИЦЕВ**  
**В.И. ДЕЙНЕКА**  
**В.Н. СОРОКОПУДОВ**  
**Л.В. ВОЛОЩЕНКО**  
**Л.С. ШИРИНА**  
**С.М. РЫБИЦКИЙ**

Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет

e-mail: [deineka@bsu.edu.ru](mailto:deineka@bsu.edu.ru)

Методами ВЭЖХ и спектрофотометрии исследованы антоциановые комплексы плодов нескольких видов бузины красной и черной окраски из коллекции Ботанического сада БелГУ: *S. coreana* (Nakai) Kom. et Aliss – бузины корейской, *S. sibirica* Nakai – бузины сибирской, *S. racemosa* L. – бузины кистистой, а также *S. nigrum* L. и *S. canadensis* L. Установлена идентичность антоциановых комплексов для всех исследованных образцов, кроме бузины черной. Если в бузине черной основные антоцианы – 3-глюкозид и 3-софорозид цианидина, то в остальных видах преобладают ацилированные камаровыми кислотами 3-самбуиозид-5-глюкозид цианидина. Показано, что различие в окраске плодов обусловлено различием в уровне накопления антоцианов, причем существуют оптимальные сроки сбора плодов. Обсуждаются некоторые вопросы хемосистематики.

Ключевые слова: плоды видов бузины, антоцианы, накопление, ВЭЖХ, хемосистематика.

**Введение.** Рода жимолость, бузина и калина в отечественной (а также порой и в иностранной) литературе включают в семейство жимолостные (Caprifoliaceae) [1]. Однако на основании генетических исследований [2] в настоящее время бузину (как и калину) относят к семейству адоксовые (Adoxaceae)

Бузина черная (*Sambucus nigra* L.) считается лекарственным растением [3]; ее плоды (как и плоды бузины канадской, *S. canadensis*) относят к наиболее богатым растительным источникам антоцианов [4 – 6]; несколько уступают им в этом отношении плоды жимолости синей [6]. Красная окраска других видов бузины свидетельствует о меньшем уровне накопления этих важнейших природных биологически активных соединений. Это относится, в частности, к бузине красной (обыкновенной или кистистой, *S. racemosa*), относимой и к лекарственным, и к съедобным [7, 8], и к ядовитым [9] растениям.

Особое внимание антоцианам в последнее время уделяется благодаря их ярко выраженным антиоксидантным свойствам, которые обеспечивают высокую биологическую активность [10]. Но если исследованиям антоцианов плодов бузины черной и бузины канадской посвящено значительное количество работ, то данные по антоцианам других видов этого рода весьма ограничены [5].

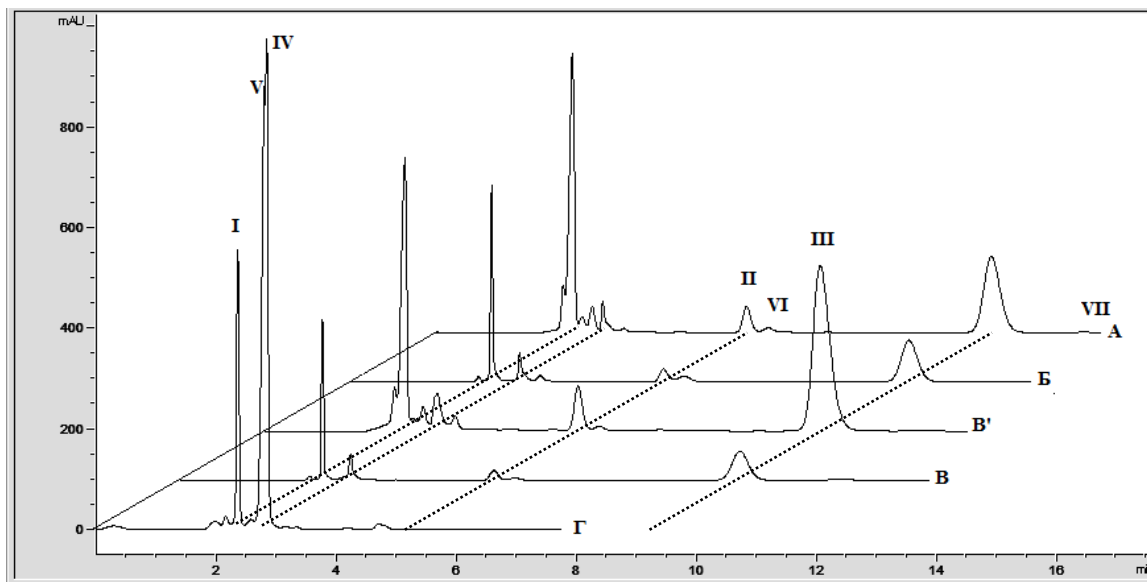
**Цель настоящей работы** – изучение накопления антоцианов в плодах некоторых видов бузины из коллекции Ботанического сада НИУ.

**Материалы и методы исследования.** Экстракты получали настаиванием плодов в 0.1 М водном растворе HCl при разминании плодов до сравнения окраски остатка с окраской раствора, что обеспечивало более чем 98%-ное извлечение антоцианов. Перед ВЭЖХ все образцы очищали твердофазной сорбцией на патронах C18: патроны вначале активировали, пропуская около 5 мл ацетона, затем кондиционировали пропуская 10-15 мл 0.1 М раствора HCl в воде; экстракт сорбировали на патроне и элюировали смесью 40% ацетонитрила и 20 % муравьиной кислоты в воде; наконец, элюат разбавляли примерно в три раза водой.

Спектры экстрактов записывали с использованием спектрофотометра СФ-56 в кварцевых или стеклянных кюветах относительно водно-спиртовой смеси. Перед измерением оптической плотности растворы разбавляли в необходимое число раз и фильтровали через бумажный фильтр. Содержание антоцианов приводили в пересчете на цианидин-3-глюкозид, используя литературное значение коэффициента молярного погашения,  $\epsilon = 26900 \text{ л}/(\text{моль}\cdot\text{см})$  [8].

Для ВЭЖХ использовали комплект оборудования фирмы Agilent 1200 Infinity с диодно-матричным детектором. Колонка: 250×4.6 мм Symmetry C18, 5 мкм; термостатирование при 40°C. Подвижная фаза: 14 - 12 об.% ацетонитрила и 10 об.% муравьиной кислоты в воде, скорость подачи – 1 мл/мин.

**Результаты исследования и их обсуждение.** По единственному доступному нам литературному источнику [5], в котором исследовали антоцианы плодов трех видов бузины с красными плодами (*S. sachalinensis*, *S. sibirica* и нескольких разновидностей *S. racemosa*), комплексом необходимых и достаточных методов определены три производные цианидина: 3-О-(2"-О-ксилозилглюкозид)-5-О-глюкозид (**I**) и эти же вещества, ацилированные в положении 6" *цис*- (**II**) и *транс*-(**III**) *пара*-кумаровыми кислотами. Исследования, выполненные в настоящей работе, показали, что красная окраска плодов трех видов бузины из коллекции Ботанического сада БелГУ (*S. coreana* (Nakai) Kom. et Aliss - бузины корейской, *S. sibirica* Nakai – бузины сибирской, *S. racemosa* L. – бузины кистистой (**B'** – *S. racemosavar. latifolia*) обусловлена 3,5-дигликозидами и ацилированными соединениями. Это согласуется с результатами цитированной выше работы, впрочем, кроме этих соединений обнаруживаются, хотя и в заметно меньших количествах, 3-глюкозид цианидина (**IV**) и другие ацилированные производные (**VI** и **VII**), но цианидин-3-самбубиозид (**V**), характерный для бузины черной, практически отсутствует, рис.1.



**Рис.1.** Разделение антоцианов плодов нескольких видов бузины Антоцианы плодов А – бузины корейской, В – бузины сибирской, В – бузины кистистой и Г – бузины черной. Колонка: 4.6×250 мм Symmetry C18, 5 мкм; элюент – 14 об.% ацетонитрила, 10 об.% HCOOH в воде, 1 мл/мин. Детектор: 515 нм.

Использованный в работе прибор позволяет записывать непосредственно в кювете детектора спектры пиков, которые являются весьма характеристичными. Так, простейший из антоцианов – цианидин-3-глюкозид (**IV**) имеет максимум поглощения при 517.25 нм; добавление ксилозильного радикала в структуру глюкозидного (переход к цианидин-3-самбубиозиду, **V**), батохромно смещает максимум на 1 нм. Но дальнейшее добавление глюкозидного радикала в положение 5 (**I**) приводит, наоборот, к гипсохромному сдвигу максимума до 515 нм, к заметному сужению полосы и к характеристическому снижению абсорбции в диапазоне 400 - 450 нм. Ацилирование *пара*-кумаровыми кислотами сильно смещает максимум абсорбции до 525 (**II**) и до 523 (**III**) нм. Этот эффект напоминает изменения, наблюдающиеся при добавлении в раствор антоцианов органических растворителей, и поэтому соответствует внутримолекулярной копигментации.

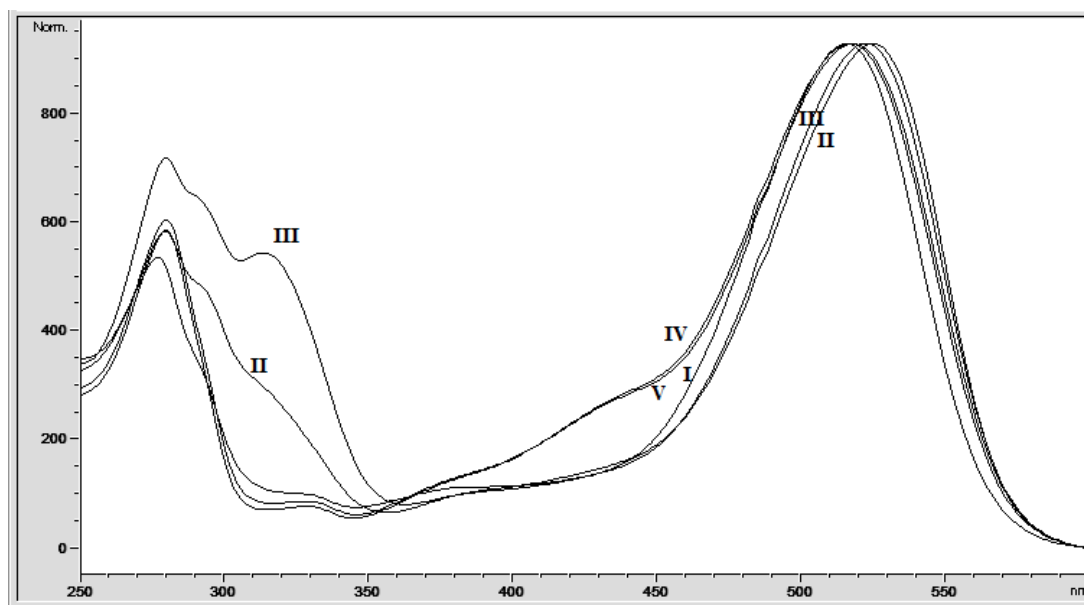


Рис.2. Спектры компонентов антоцианового комплекса плодов различных видов бузины  
Нумерация антоцианов – как на рис.1.

Относительная доля каждого из обнаруженных пиков в комплексах представлена в табл.1; она была рассчитана методом нормировки по площадям пиков на хроматограмме.

Таблица 1

#### Характеристика антоциановых комплексов плодов трех видов бузины

№*	Антоциан	Моль %, по площадям пиков			
		<i>S. racemosa</i>	<i>S. racemosa</i> f. <i>latifolia</i>	<i>S. sibirica</i>	<i>S. coreana</i>
<b>I</b>	Cy-3-Sam-5-Glu	34.5	29.5	32.8	45.6
<b>II</b>	Cy-3-Z-CumSam-5-Glu	7.1	7.4	7.5	6.6
<b>III</b>	Cy-3-E-CumSam-5-Glu	41.9	55.5	45	40.1
<b>IV</b>	Cy-3-Glu	11.5	6.2	9	4.6
Суммарное накопление, г на 100 г свежих плодов					
В пересчете на Cy-3-Glu		0.053 ÷ 0.085		0.045 ÷ 0.078	
				0.056 ÷ 0.078	

Из представленных данных следует, что плоды исследованных видов бузины не относятся к богатым источникам антоцианов, но они могут представлять интерес для выделения этих важнейших природных колорантов при комплексной переработке сырья. Действительно, на трехмерной хроматограмме экстрактов обнаруживается большое количество сопутствующих экстрактивных соединений фенольной природы (область с синей окраской, отсутствующих при записи хроматограммы при 515 нм), рис.3.

По антоциановому составу плоды бузины канадской (с практически черной окраской) являются абсолютными аналогами плодов исследованных видов бузины с красной окраской плодов. Единственное различие – в количественном уровне накопления антоцианов. А вот бузина обыкновенная, в плодах которой накапливаются в основном антоцианы (**IV**) и (**V**), несколько выпадает из этого ряда. В плодах этого вида бузины очевидно снижена активность ксилосил-трансферазы, превращающей 3-глюкозид в 3-самбубиозид; снижена также и активность глюкозил-5-трансферазы и ферментов, катализирующих ацилирование гликозидов цианидина.

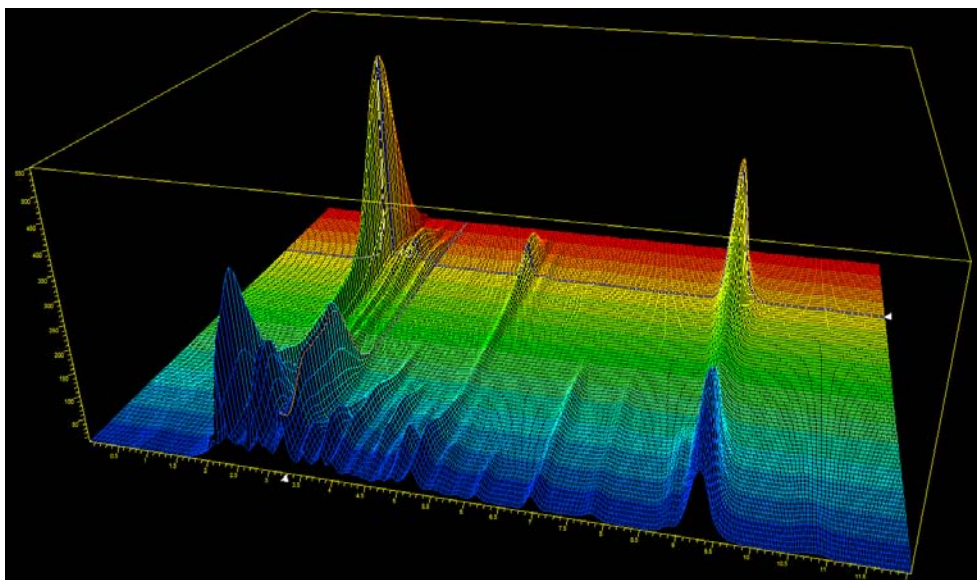


Рис.3. 3D-хроматограмма экстракта плодов *S. racemosa* f. *latifolia*

По поводу количественного уровня накопления антоцианов можно отметить то, что разброс в концентрации антоцианов в плодах, определяемой по массе свежих плодов, может зависеть как от степени созревания плодов, так и от их влажности, определяемой внешними (погодными) условиями. Например, для плодов бузины черной и бузины канадской существуют оптимальные сроки съема плодов, табл.2.

Таблица 2

**Сумма антоцианов в свежих плодах двух видов бузины**

№	Дата съема плодов	Концентрация антоцианов в плодах, г на 100 свежих плодов		
		<i>S. canadensis</i> форма		<i>S. nigrum</i>
		рассеченностная	обыкновенная	
1	31.07.2006	0.280 0.053	0.456 0.085	0.263 0.078
2	07.08.2006	0.616 0.070	1.092 0.100	0.689 0.56
3	14.08.2006	0.623 0.013	1.250 0.229	1.076 0.125
4	17.08.2006	0.707 0.031	1.483 0.187	1.240 0.264
5	29.08.2006	-	1.871 0.890	1.565 0.180
6	08.09.2006	-	-	0.748 0.180

Очевидно, что к концу августа рост концентрации антоцианов связан с постепенным усыханием плодов. Но при этом следует помнить, что не во всех плодах высыхание приводит к росту фактической концентрации антоцианов [11]. Разрушение антоцианов может быть связано не только с окислением кислородом воздуха при отмирании клеток плодов, но и за счет включения собственных (ферментативных) механизмов их уничтожения. Так, хорошо известно быстрое разложение антоцианов цветков цикория под действием собственной ферментативной системы [12]. А по нашим наблюдениям в плодах калины гордовины (*Viburnum lantana*L.) антоцианы в первоначально красных плодах исчезают при достижении плодами черной окраски (т.е. при созревании): незрелые (красные и твердые) плоды в жаркую погоду буквально за несколько часов становятся черными и мягкими.

Используя результаты исследования антоцианов плодов 19 растений родов бузина, жимолость и калина, авторы работы [5] пришли к заключению о том, что не существует химических оснований для выделения бузины и калины из семейства *Caprifoliaceae*. Строго говоря, выводы авторов не совсем обоснованы хотя бы потому, что авторы не предложили критериев для такой дифференциации, тем более, что в плодах некоторых (двух из семи исследованных) видов жимолости (и только в жимо-



лости) были обнаружены производные дельфинидина. Более того, не совсем понятно, почему в представленных данных, например, для жимолости *Lonicera maximowiczii* var. *sachalinensis* антоциановый комплекс включает пеларгонидин-3-глюкозид и цианидин-3-рутинозид. Дело в том, что, как следует из анализа большого числа данных, если в растительном материале присутствует фермент рамнозил-трансфераза, то она должна превращать все 3-глюкозиды в рутинозиды вне зависимости от строения кольца В антоцианов. Возможно, что эти антоцианы локализованы в различных клетках плодов, но такой анализ в цитированной работе не был представлен. Тоже касается данных об антоциановом комплексе *L. maakii*, в котором соседствуют дельфинидин-3-глюкозид и продукт более глубокого метаболизма аналогичного цианидинового производного – цианидин-3-самбубиозид-5-глюкозид. Поэтому существует необходимость анализа антоцианового комплекса видов жимолости (отличных от жимолости синей, накапливающей в основном цианидин-3-глюкозид – наиболее распространенный в растительном мире и поэтому наименее информативный в целях хемосистематики антоциан) из коллекции ботанического сада БелГУ.

В предварительных исследованиях, выполненных в текущем году, было установлено, что антоцианы плодов *Lonicera caucasica* и плодов *Lonicera alpigena* образованы, в основном цианидин-3-глюкозидом с минорными добавками цианидин-3,5-дигликозида, цианидин-3-рутинозида (определенных по совпадению времен удерживания и по спектральным параметрам) и некоторых неидентифицированных соединений, рис.4. Но основные исследования предполагается выполнить в следующем году.

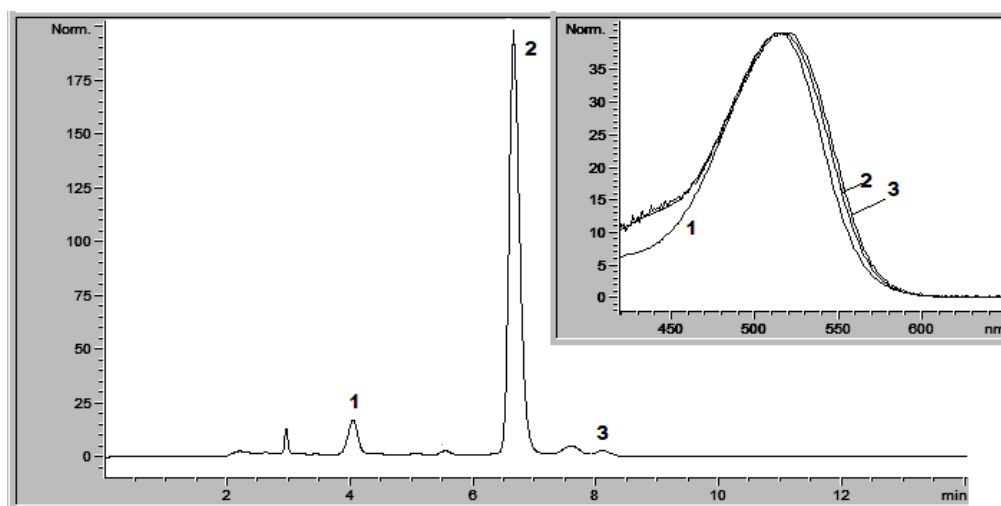


Рис.4. Антоцианы плодов *Lonicera caucasica*

**Выводы.** Таким образом, содержание антоцианов в плодах бузины черной и канадской в значительной степени зависит от сроков сбора и плоды видов бузины с красной окраской могут представлять интерес для получения природных колорантов при комплексной переработке сырья.

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг., государственный контракт № П508, государственный контракт № П425.

#### Список литературы

1. Гладкова, В.Н. Семейство жимолостные (Caprifoliaceae) / Жизнь растений в шести томах. Подред. А.Л. Тахтаджана. Т.5, М.: Просвещение, 1981. – С. 375.
2. Phylogeny and phylogenetic taxonomy of Dipsacales, with special reference to Sinadoxa and Tetradoxa (Adoxaceae) / M.J. Donoghue [et al.] // Harvard Papers in Botany. – 2001. – V.6. – P. 459–479.
3. Мазнев, Н.И. Энциклопедия лекарственных растений. 3-е изд., испр. и доп. / Н.И. Мазнев – М.: Мартин, 2004. – С. 108-110.
4. Lee, J. Anthocyanins and other polyphenolics in American elderberry (*Sambucus Canadensis*) and European elderberry (*S. nigra*) cultivars / J. Lee, C.E. Finn // J. Sci. Food Agric. – 2007. – V.87. – P. 2665-2675.



5. Jordheim, M. Anthocyanins in Caprifoliaceae / M. Jordheim, N.H. Giske, Ø.M. Andersen // Biochem. System. Ecol. – 2007. – V.35. – P. 153-159.
6. Anthocyanins from fruits of some plants of the Caprifoliaceae family / V.I. Deineka [et al.] // Chem. Nat. Comp. – 2005. - V.41. – P. 162-164.
7. Exploring the use of red elderberry (*Sambucus racemosa*) fruit on the southern Northwest Coast of North America / R.J. Losey [et al.] // J. Archaeol. Sci. – 2003. – V.30. – P. 695-707.
8. Antiviral screening of British Columbian medicinal plants / A.R. McCutcheon [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 1995. – V.49. – P. 101-110.
9. Frohne, D. Poisonous plants. Second Ed., Manson Publishing Ltd, 2004./ D. Frohne, H.J. Pfänder – P. 126.
10. Mazza, G. Anthocyanins and heart health / G. Mazza // Ann. Ist. SuperSanità. – 2007. - V.43. – P. 369-374.
11. Антоцианы плодов растений: опыт экстракции и сушки / В.И. Дейнека [и др.] // Хранение и переработка сельхозсырья. - 2006. - №4. - С. 28-31.
12. Proctor, J.T.A. An anthocyanin-decolorizing system in florets of *Cichorium intybus* / J.T.A. Proctor, L.L. Creasy // Phytochem. – 1969. – V.8. – P. 1401-1403.

## FRUIT ANTHOCYANINS OF SOME SAMBUCUS GENUS VARIETIES

D.А. GOSTYSHCHEV  
V.I. DEINEKA  
V.N. SOROKOPUDOV  
L.V. VOLOSHCHENKO  
T.JU. PRISADA  
S.M. RYBITSKY

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: [deineka@bsu.edu.ru](mailto:deineka@bsu.edu.ru)**

By means of HPLC and spectrophotometry the red and black fruit anthocyanins complexes of some *Sambucus* genus varieties of BSU Botanical garden accumulation were investigated: *S. coreana* (Nakai) Kom. et Aliss, *S. sibirica* Nakai, *S. racemosa* L. As well as *S. nigrum* L. and *S. canadensis* L. The qualitative identity of the complexes of all samples under investigation but *S. nigrum* has been established. The latter has cyanidin-3-glucoside and cyanin-3-sambubioside as the main components while the former was composed by cyanidin-3-sambubioside-5-glucoside and its coumaric acids acylation products. The color difference was due to levels of anthocyanin accumulation being dependent upon fruit harvesting time. Some chemotaxonomy problems are discussed.

Key words: fruits, *Sambucus* genus, varieties, anthocyanins, HPLC, chemosystematics.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 616-022

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МИНИМИЗАЦИИ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ ТРАНСМИССИВНЫХ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

**Ю.М. ТОХОВ<sup>1</sup>**  
**И.В. ЧУМАКОВА<sup>1</sup>**  
**А.Р. ЗЪЛКАНОВА<sup>2</sup>**

*<sup>1)</sup> Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт*

*<sup>2)</sup> Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ставропольскому краю, г. Ставрополь*

*e-mail: tochov@mail.ru*

В статье представлены подходы к проведению комплекса мероприятий по профилактике трансмиссивных природно-очаговых инфекций на примере Крымской геморрагической лихорадки на территории Ставропольского края. Предложен алгоритм взаимодействия заинтересованных министерств и ведомств при локализации природного очага.

Ключевые слова: природный очаг, иксодовые клещи, Крымская геморрагическая лихорадка.

Инфекционные болезни с природной очаговостью остаются наиболее опасными во всех отношениях и являются предметом пристального внимания многих ученых и практиков, что в свою очередь, требует всестороннего изучения и разработки на научной основе рациональных противоэпизоотических, противоэпидемических мероприятий. Все это позволяет не только научно предвидеть, но и предотвратить возникновение и распространение многих инфекций, в том числе, которые передаются иксодовыми клещами.

Более подробно нам хотелось бы остановиться на Крымской геморрагической лихорадке (КГЛ) особенно актуальной в последние годы для юга нашей страны.

В России Крымская геморрагическая лихорадка в 1999г. регистрировалась только в Ставропольском крае и Ростовской области. В последующие годы она распространилась в Дагестан, Калмыкию, Астраханскую и Волгоградскую области [1].

При осложнении эпидемиологии по клещевым инфекциям необходимо как можно раньше начать проводить комплекс мероприятий направленных на локализацию очага болезни.

Профилактические мероприятия носят комплексный характер и представляют собой научно обоснованную систему мер предупреждения инфекционных болезней человека и борьбы с ними.

Для эффективности проведения профилактических мер, направленных на минимизацию эпидемической опасности природного очага КГЛ на территории Ставропольского края, нами разработан алгоритм взаимодействия различных министерств и ведомств (рис.1).

На заседаниях правительства края необходимо осуществлять заслушивание вопросов о неотложных мерах по подавлению природного очага КГЛ с принятием соответствующих постановлений, утверждение комплексных планов неотложных меро-

приятый; целевое финансирование профилактических, противоэпидемических и медицинских мероприятий.

На заседаниях краевой, городских и районных санитарно-противоэпидемических комиссий (СПЭК) осуществляется принятие соответствующих постановлений, утверждение комплексных планов неотложных мероприятий; выделение финансовых средств из муниципального бюджета для проведения профилактических мероприятий.

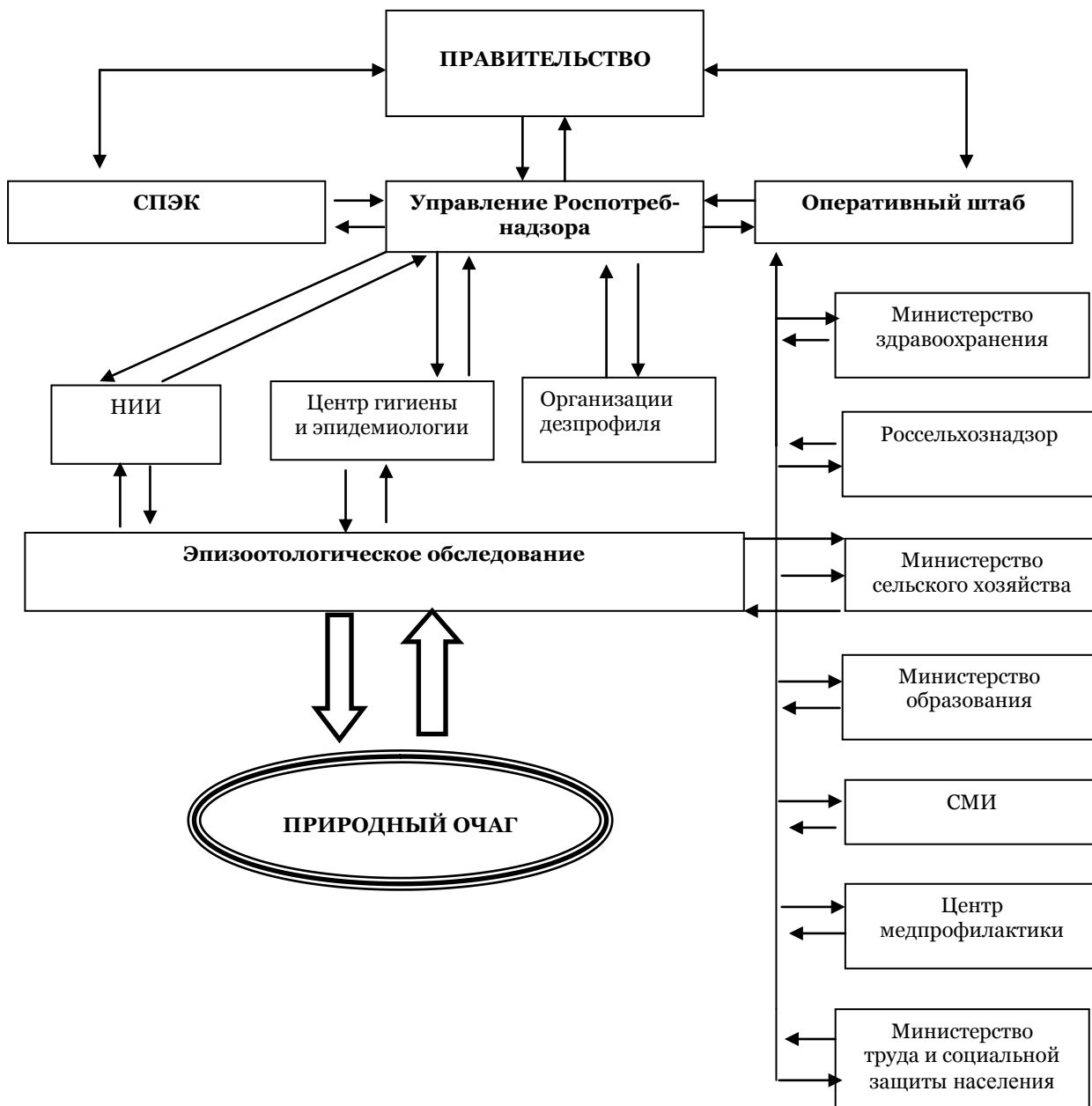


Рис.1. Блок-схема алгоритма научно-практической концепции минимизации эпидемической опасности природного очага Крымской геморрагической лихорадки

Цель оперативного штаба – координация работы всех заинтересованных министерств и ведомств с предоставлением оперативной информации об объемах проводимых мероприятий. Корректировка планов и координация первоочередных мер с существующей эпидемической и эпизоотической обстановкой.

Главной задачей СМИ при профилактике КГЛ является проведение санпросветработы среди населения при пребывании в открытых биотопах и при уходе за сель-



скохозяйственными животными с целью предотвращения угрозы заражения КГЛ. Информационно-разъяснительная работа среди населения о мерах личной профилактики по КГЛ с использованием всех возможных средств: телевидения, радиовещания, печати, средств наглядной агитации, лекций бесед, инструктажей, в том числе на уроках ОБЖ среди учащихся школ.

Основными направлениями научно-исследовательской работы является изучение эффективности пестицидов в отношении иксодовых клещей их зараженности вирусом и разработка новых методов и мер по локализации очага КГЛ, составление краткосрочных и длительных прогнозов с использованием современных достижений науки и техники.

Минздрав и Управление Роспотребнадзора проводят подготовку медицинских работников и обеспечивают готовность лечебно-профилактических учреждений.

Осуществляют проведение кустовых семинаров по клинике, диагностике, эпидемиологии КГЛ со сдачей зачетов.

Организуют и выполняют проведение лабораторных диагностических исследований для своевременной диагностики больных КГЛ и лиц с подозрением на заболевание КГЛ.

Обеспечивают оказание своевременной квалифицированной медицинской помощи больным КГЛ.

Организуют создание неснижаемого запаса медицинских препаратов для лечения больных КГЛ и для проведения медикаментозной терапии больным КГЛ, адекватной состоянию

Проводят комплексные проверки административных территорий края с целью оценки и корректировки проводимых противоэпидемических мероприятий.

Осуществляют профилактику внутрибольничного инфицирования медицинского персонала. Организуют проведение эпизоотолого-эпидемиологических обследований административных территорий, с целью мониторинга и прогнозирования эпидемиологической обстановки по КГЛ.

Специалисты министерства сельского хозяйства постоянно проводят инструктирование по мерам личной профилактики по КГЛ среди групп риска - работников животноводства, полеводства. Осуществляют контроль за работой стригальных пунктов. Организуют проведение эпизоотологических обследований и проводят комплекс противоклещевых мероприятий, направленных на снижение численности иксодид на сельскохозяйственных животных в индивидуальном и общественных секторах.

Министерство образования, министерство труда и социальной защиты населения, предприятия дезинфекционного профиля (по согласованию) организуют и обеспечивают комфортное пребывание детей и подростков, находящихся в летних оздоровительных и социальных учреждениях. Планируют и осуществляют проведение противоклещевых барьерных обработок территорий летних оздоровительных и социальных учреждений.

Эпизоотологическое обследование и лабораторное исследование полевого материала является определяющим при мониторинге за природным очагом клещевой инфекции. Оно направлено на изучение сложных комплексных явлений с биологической, экологической основой, развивающихся под влиянием природных и социально-экономических факторов.

Главная задача эпизоотологического обследования - наблюдение за потенциалом природного очага. Составление краткосрочных и долгосрочных прогнозов эпидобстановки и соответственно планирование профилактических и противоэпидемических мероприятий. Оценка качества проводимых противоклещевых мероприятий.

Важным этапом в борьбе с переносчиками с целью снижения их численности является организация и проведение акарицидных обработок сельскохозяйственных животных, природных биотопов и применение химических средств для индивидуальной защиты населения. Проведение барьерных акарицидных обработок летних оздоровительных учреждений, летних трудовых бригад детей и подростков.

Таким образом, тесное взаимодействие заинтересованных министерств и ведомств, несомненно, способствует достижению высокого эпидемиологического эффекта при проведении профилактических мероприятий, направленных на минимизацию эпидемической опасности природного очага любой клещевой инфекции.

**Список литературы**

1. Тохов, Ю.М. Иксодовые клещи Ставропольского края и их эпидемиологическое значение /Ю.М. Тохов// Ставрополь, 2008. – 196с.

**MODERN TRENDS TO MINIMIZATION OF EPIDEMIC DANGER  
OF TRANSMITTIVE NATURE FOCAL INFECTIONS**

YU. M. TOKHOV<sup>1</sup>  
I.V. CHUMAKOVA<sup>1</sup>  
A.R. ELCANOVA<sup>2</sup>

***<sup>1)</sup>The Federal State Institution  
of Public Health “Stavropol  
Research Antiplague Institute”  
of the ROSPOTREBNADZOR,  
Stavropol***

***<sup>2)</sup>Stavropol Territory Board  
of the Federal Service for Supervision in  
the Sphere of Consumers’ Rights  
Protection and Welfare of Man,  
Stavropol***

**e-mail: tochov@mail.ru**

The approaches to the complex measurements on transmissible natural foci infections’ prophylaxis are proposed. The Crimean haemorrhagic fever in Stavropol region was chosen as an example. An algorithm of concerned ministries’ and departments’ interaction in natural focus localization is offered.

Key words: natural focus, ixodid ticks, Crimean haemorrhagic fever

## ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 616.366-002-089.87-092.9

### СПОСОБ ТЕРМИЧЕСКОЙ МУКОКЛАЗИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ В ЛЕЧЕНИИ ХОЛЕЦИСТОСТОМИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

**Д.В. ВОЛКОВ**  
**С.Г. ГОРЕЛИК**

*Белгородский  
государственный  
национальный  
исследовательский  
университет*

*e-mail: gorelik@bsu.edu.ru*

Холецистэктомия является патогенетически обоснованным и радикальным методом лечения калькулезного холецистита. Тем не менее, летальность после плановых операций у больных старше 60 лет увеличивается пропорционально возрасту пациентов. Улучшению результатов лечения больных с острым холециститом высокой степени операционно-анестезиологического риска способствует использование дренирующих желчный пузырь операций. В то же время оставленные в желчном пузыре камни являются причиной развития рецидивов острого холецистита и последующей госпитализации больных. Как одно из перспективных направлений снижения летальности в указанной возрастной группе пациентов следует считать демукотизацию полости желчного пузыря, альтернативной холецистэктомии. В данном исследовании приводится сравнительная характеристика химической и биполярной мукоклазии, обосновываются их преимущества и недостатки, а также проводится обоснование нового, более безопасного способа термической мукоклазии желчного пузыря.

Ключевые слова: термическая мукоклазия, пожилой и старческий возраст, холецистостомия.

**Введение.** Последнее десятилетие отмечено значительным ростом числа больных острым холециститом, что связано, прежде всего, с общей тенденцией постарения в развитых странах [1, 2, 3]. В структуре больных острыми формами воспаления желчевыводящей системы в странах Европы и США преобладают лица пожилого и старческого возраста [4, 5]. Пик заболеваемости приходится на пациентов в возрасте 50-70 лет, естественно, выполнение оперативных вмешательств у них сопряжено с более значительным риском [6, 7].

Для снижения летальности и предотвращения рецидивов у таких больных заманчивой представляется идея по извлечению конкрементов пузыря и деструкции его слизистой тем или иным способом [4, 5]. На сегодняшний день исследователи, занимающиеся данной проблемой, работают в трех направлениях: химической, термо- и электродеструкции слизистой оболочки желчного пузыря [6, 7]. Тем не менее, недостатками существующих методов демукотизации желчного пузыря являются отсутствие объективных критериев, позволяющих судить о площади, глубине поражения слизистой, а также о наличии очагов сохранного эпителия, являющихся источником его субтотальной регенерации.

**Целью исследования** явилось улучшение непосредственных результатов лечения больных пожилого и старческого возраста с желчнокаменной болезнью и ее осложнениями путем совершенствования малоинвазивных методов хирургического лечения и разработки новых способов облитерации желчного пузыря.

**Материалы и методы.** Нами были проанализированы результаты лечения 60 холецистостомированных больных с различными видами демукотизации желчного пузыря. Полученные данные побудили нас к разработке нового способа термической мукоклазии.

В основу клинической части исследования положены результаты обследования и лечения 60 холецистостомированных больных (55 - с операционной холецистостомией и 5 - с перкутанной микрохолецистостомией) с высокой степенью операционно-анестезиологического риска. В соответствии с целями и задачами работы больные были распределены на 2 группы. Первую группу составили 26 больных, которым производилась химическая мукоклазия желчного пузыря, вторую - 34 больных, где выполнялась биполярная мукоклазия по разработанному нами способу (патент № 2261683 от 10.10.2005).

Всем больным при поступлении проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование. Степень операционно-анестезиологического риска определялась по классификации МНОАР (1989).

В табл. 1 представлены данные о степени операционно-анестезиологического риска у холецистостомированных больных.

Таблица 1

**Степень операционно-анестезиологического риска у холецистостомированных больных**

Степень операционно-анестезиологического риска	1 группа		2 группа	
	абс.	%	абс.	%
I	2	7,7	3	8,8
II	3	11,5	3	8,8
III	9	34,6	14	41,2
IV	11	42,4	12	35,3
V	1	3,8	2	5,9
ВСЕГО	26	100	34	100

После санации желчного пузыря во время холецистоскопии и контроля проходимости желчных протоков осуществляли мукоклазию.

Для этого у больных 1-й группы полость желчного пузыря изолировалась от желчных протоков путем электрокоагуляции устья пузырного протока. После контрольной фистулографии, на 3-4 сутки, выполнялась мукоклазия. В качестве склерозанта применялся 70% раствор этилового спирта, который вводился вначале субмукозно в количестве 15-20 мл, а затем в полость желчного пузыря до полного его заполнения (60-70 мл) с экспозицией 30-40 минут. Склерозант вводился 2 раза в сутки в течение 3 дней.

Больным 2-й группы, где применялась биполярная мукоклазия, коагуляцию слизистой желчного пузыря выполняли с использованием электрохирургического блока "ERBE" ICC 300-N и инструмента для биполярной коагуляции. Введение операционной оптики с биопсионным каналом осуществляли соответственно диаметру холецистостомы: при возможности введения через холецистостому операционного эндоскопа диаметром 10 мм с биопсионным каналом 5 мм биполярный электрод заводили непосредственно через биопсионный канал и под контролем зрения подводили его к устью пузырного протока. Затем выполняли коагуляцию слизистой по всему периметру желчного пузыря, смещаясь от устья к телу пузыря. Если же проведение 10 мм оптики было невозможным, то вводили 5 мм троакар с краном для подачи углекислого газа, а затем через его просвет – жесткий операционный эндоскоп диаметром 3,2 мм с биопсионным каналом 1,8 мм. В случае тяжелого состояния больного, выраженной деструкции стенки желчного пузыря коагуляцию слизистой выполняли поэтапно, в 2-3 приема.

Больным с ультразвуковой микрохолецистостомией ввиду недостаточного диаметра холецистостомического канала производили предварительное бужирование на 10-12 сутки после наложения микрохолецистостомы. Для выполнения мукоклазии использовали 5 мм троакар и операционный лапароскоп диаметром 3,2 мм. Удалив конкременты из желчного пузыря, приступали к мукоклазии с использованием биполярного тока. Для этого один электрод вводили через биопсионный канал операционно-



го эндоскопа, а второй – рядом с эндоскопом. Подведя оба электрода к устью пузырного протока, начинали коагуляцию слизистой желчного пузыря, постепенно смещая электроды сначала в направлении гартмановского кармана, а затем на тело пузыря.

**Результаты и обсуждение.** Анализ результатов химической и биполярной мукоклазии показал, что дренирующие желчный пузырь операции при остром холецистите являются операцией выбора у лиц пожилого и старческого возраста с высокой степенью операционно-анестезиологического риска. Применение в последующем различных методов демукотизации с целью ликвидации слизистой желчного пузыря в случаях успешного выполнения мукоклазии позволяет добиться эффекта, равносильного холецистэктомии.

В связи с этим, у больных с высокой степенью операционно-анестезиологического риска, где радикальное удаление желчного пузыря невозможно, следует стремиться к наложению операционной холецистостомы, которая позволяет не только адекватно санировать полость желчного пузыря, но и выполнить полноценную мукоклазию. Перкутанную микрохолецистостомию у таких больных считаем показанной при отсутствии условий для выполнения операционной холецистостомы, а именно при небольших размерах желчного пузыря, глубококомнутрипеченочном его расположении, а также у больных с выраженным ожирением.

При сравнительном анализе результатов химической и биполярной мукоклазии нами были выявлены следующие недостатки.

При химической мукоклазии необходимым условием является предварительная облитерация пузырного протока путём коагуляции, которая выполняется высокочастотным током в монополярном режиме, что уже таит в себе опасность перфорации стенки пузыря, так как в этой зоне стенка тонкая и орган здесь имеет узкую конусовидную форму. Необходимо также отметить, что в большинстве своем она выполняется только через операционную холецистостому. Многократное выполнение холецистохолангиографии с целью подтверждения отсутствия проходимости пузырного протока увеличивает лучевую нагрузку и удлиняет время пребывания в стационаре. Сама мукоклазия начинается на 10-12 день, после наложения холецистостомы, и продолжается от 14 до 21 дня, требуя многократного и ежедневного введения химических веществ, что особенно утомляет и служит дополнительным раздражителем для пациентов пожилого и старческого возраста. Средняя продолжительность пребывания пациентов с химической мукоклазией в стационаре превысила 28 дней.

Биполярная мукоклазия является более безопасной, так как не требует применения монополярного тока, опасным развитием перфорации стенки желчного пузыря. Вместе с тем, так же, как и при химической мукоклазии существуют трудности в обнаружении и манипуляции в области устья пузырного протока, постоянном подтекании желчи, несмотря на окклюзию пузырного протока. К тому же баллонный катетер, введенный в пузырный проток, постоянно находится в поле зрения, что мешает полноценному обзору области устья и, тем более, его коагуляции. Недоступность некоторых участков желчного пузыря при коагуляции, т.е. оставление не демукотизированной слизистой, приводит к последующей ее регенерации, что требует проведения повторных сеансов коагуляции. Выполнение электрокоагуляции хоть и возможно в жидкой среде, однако требует увеличения мощности тока, что нежелательно у больных с нарушениями ритма сердечной деятельности, имеющих электрокардиостимуляторы.

Особые трудности возникают у больных с перкутанной микрохолецистостомой обязательным условием для проведения адекватной санации полости желчного пузыря является предварительное бужирование микрохолецистостомического отверстия, которое возможно лишь на 10-11 сутки после ее наложения. К тому же, размеры создаваемого микрохолецистостомического отверстия не дают свободно манипулировать при выполнении мукоклазии, требуя применения специальных инструментов, высокой квалификации врача, а также длительных и многократных подходов.

Обобщенный анализ осложнений химической и биполярной мукоклазии представлен в табл. 2.





Таблица 2

**Сравнительный анализ осложнений химической и биполярной мукоклазии**

№ п/п	Осложнения	1		2	
		Химическая мукоклазия n=26		Биполярная мукоклазия n=34	
		абс.	%	абс.	%
1	Сохранение полости после мукоклазии	8	66,7	4	66,7
2	Восстановление сообщения между желчным пузырем и желчными протоками	3	25,0	2	33,3
3	Перфорация стенки желчного пузыря	1	8,3	-	-
	ИТОГО	12	100	6	100

Как видно из таблицы биполярная мукоклазия более предпочтительна и имеет достоверные преимущества по сравнению с химической мукоклазией. Однако, как следует из вышесказанного, основным недостатком как химической, так и биполярной мукоклазии является необходимость предварительной облитерации пузырного протока с использованием электрического тока, что технически сложно выполнимо, опасно развитием различных осложнений, как перфорация стенки желчного пузыря, повреждение блуждающим током внутренних органов, требует многократных подходов, наличия определенных навыков у врача, а самое главное, откладывает выполнение мукоклазии на сроки от 4 до 7 дней с целью формирования послеожогового рубца в области устья пузырного протока. Все это, несомненно, затягивает время пребывания больных в стационаре (табл. 3).

Таблица 3

**Динамика облитерации желчного пузыря у больных после химической и биполярной мукоклазии с различными видами холецистостомии**

№	Показатели	1	2	
		Химическая мукоклазия (N=26)	Биполярная мукоклазия (N=34)	
		традиционная холецистостомия (N=26)	традиционная холецистостомия (n=29)	перкутанная микрохолецистостомия (n=5)
1	Кол-во повторных мукоклазий на 1 больного	3,8±0,9	2,9±0,8	3,4±0,6
2	Наступление облитерация полости желчного пузыря, сутки	17,2±4,2	15,4±3,1	29,1±1,8

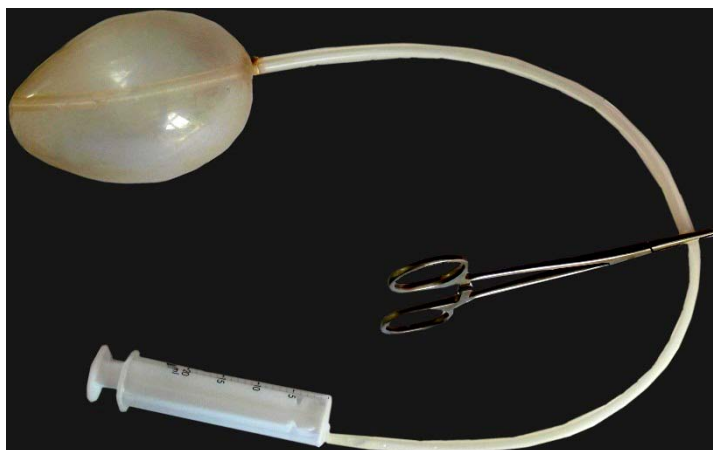
На основании проведенной работы нами был продолжен поиск новых способов мукоклазии.

Одним из перспективных направлений в данной области является термическая мукоклазия. Однако, как показал анализ литературных данных, и она не лишена ряда недостатков, основным из которых является необходимость осуществления предварительной облитерации пузырного протока путем электрокоагуляции с использованием монополярного тока, что таит в себе опасность многих осложнений. К тому же ни один из предлагаемых способов не позволяет осуществить объективный контроль за облитерацией полости желчного пузыря как во время мукоклазии, так и после нее, что немаловажно для принятия решения о завершении процедуры или необходимости ее повторного проведения.

На основании экспериментальных исследований, проведенных на 42 кроликах породы «шиншилла», нами был разработан способ термической мукоклазии желчного пузыря и одновременной оценки ее эффективности. Методика его выполнения заклю-

чается в следующем. Выполняют традиционную холецистостомию под местным обезболиванием, во время которой производят санацию полости желчного пузыря. Затем через холецистостомическое отверстие устанавливают гильзу троакара, через которую вводят ригидную оптику (эндоскоп) диаметром 10 мм с биопсийным каналом 5 мм, которая позволяет проконтролировать адекватность санации желчного пузыря и при необходимости удалить оставшиеся конкременты. Контроль за состоянием желчных протоков осуществляют при помощи интраоперационной холангиографии.

Убедившись в проходимости желчных протоков, приступают к мукоклазии желчного пузыря. Для этого удаляют эндоскоп и в полость желчного пузыря вводят катетер с латексным баллоном на конце (рис. 1).



*Рис. 1.* Баллонный катетер

Далее баллон через шприц заполняют рентгенконтрастным веществом, разведенным фурацилином в пропорции 1:1 и нагретым до 70<sup>0</sup>С, до тех пор, пока баллон не примет контуры желчного пузыря. Контрастное вещество, введенное в баллон, позволяет осуществить визуальный контроль за заполнением баллона при рентгеноскопии, добившись плотного соприкосновения со всеми стенками желчного пузыря (рис. 2). По истечении 10 минут раствор эвакуируют через шприц, баллонный катетер удаляют.

С целью контроля разрушения слизистой оболочки желчного пузыря его стенки под визуальным контролем эндоскопа орошают 1% раствором метиленовой сини с экспозицией 5 минут, после чего краситель смывают физиологическим раствором, который аспирируют через канал эндоскопа.

При наличии непрокрашенных участков слизистой процедуру мукоклазии повторяют. В конце процедуры в полость желчного пузыря устанавливают дренаж с целью оттока раневого экссудата и отхождения некротизированной слизистой. Процесс облитерации полости желчного пузыря контролируют сонографически.

Полученные данные позволили нам применить разработанный способ в клинике у 12 холецистостомированных больных пожилого и старческого возраста с высокой степенью операционно-анестезиологического риска. Осложнений во время и после манипуляции у данных больных мы не имели.



*Рис. 2.* Фистулохолецистография больной В., 72 года, после традиционной холецистостомии. Стрелкой указан латексный баллон, введенный в полость желчного пузыря и заполненный рентгенконтрастным веществом

### **Выводы.**

1) Химическая мукоклазия желчного пузыря только у 65,3% больных приводит к облитерации его просвета. Необходимость предварительной облитерации пузырного протока, а также многократные холецистохолангиографии, увеличивающие лучевую нагрузку на пациента, делает данную процедуру громоздкой и удлиняет время пребывания больных в стационаре.

2) Разработанный способ биполярной мукоклазии обладает рядом преимуществ, за счет использования биполярного тока позволяет надежно демукотизировать стенку желчного пузыря, избежав при этом ее перфорации, однако необходимость предварительной облитерации пузырного протока, недоступность коагуляции некоторых участков желчного пузыря позволяют успешно завершить мукоклазию у 82,4% больных.

3) Способ термической мукоклазии желчного пузыря и одновременной оценки ее эффективности позволяет:

а) произвести демукотизацию желчного пузыря, добившись полного уничтожения его слизистой оболочки без предварительной коагуляции пузырного протока;

б) рентгенологически проконтролировать процесс и полноту заполнения полости желчного пузыря в процессе мукоклазии;

в) оценить эффективность девитализации слизистой оболочки желчного пузыря, используя простой и общедоступный метод окраски;

г) может быть использован как окончательный метод лечения желчнокаменной болезни и острого холецистита у больных с высокой степенью операционно-анестезиологического риска.

### **Список литературы**

1. Ермолов, А.С. Хирургическое лечение острого холецистита у больных с высоким операционным риском / А.С. Ермолов, А.А. Гуляев, П.А. Иванов // Мат. выездного пленума Проблемной комиссии «Неотложная хирургия». Актуальные проблемы неотложной хирургии. – Пятигорск, 2005. – С. 28-29.

2. Гостищев, В.К. Особенности хирургической тактики при остром холецистите у больных старческого возраста / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев // Хирургия. – 2001. - № 9. – С. 30-31.

3. Хирургическая тактика при остром холецистите и холедохолитиазе, осложненном механической желтухой, у больных пожилого и старческого возраста / Б.С. Брискин, М.Д. Дибиров, Г.С. Рыбаков и др. // Анналы хирург. гепатологии. – 2008. - Т.13, № 3. - С. 15-19.



4. Емельянов, С.И. Эндоскопическое удаление слизистой оболочки желчного пузыря после холецистостомии / С.И. Емельянов // Вестн. хирургии. – 2001. – Т.160, №2. – С.94-98.

5. Назаренко, П.М. К морфологическому обоснованию метода облитерации желчного пузыря при лечении желчнокаменной болезни / П.М. Назаренко, О.Н. Тарасов, А.А. Должиков // Морфогенез и регенерация: материалы конф. морфологов, иммунологов и клиницистов Черноземья, посвящ. 60-летию Курск. гос. мед. ин-та. – Курск, 1995.-С. 59-61.

6. Архипов, О.И. Химическая мукоклазия желчного пузыря в лечении острого холецистита у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / О.И. Архипов; Ставропольская мед. акад. - Ставрополь, 2001. - 23с.

7. Никуленков, С.Ю. Эндоскопическая облитерация желчного пузыря у больных острым холециститом с высоким операционным риском / С.Ю. Никуленков, А.В. Бельков, А.С. Ефимкин // Эндоскоп. хирургия.-1998.- № 1. - С. 34.

## METHOD OF GALLBLADDER THERMAL MUCOCLASY IN TREATMENT OF ELDERLY AND SENILE AGE PATIENTS AFTER CHOLECYSTOSTOMY

Cholecystectomy is one of the pathogenic well found and radical method of calculous cholecystitis treatment. Nevertheless, lethality after elective surgery in group of patients older 60 years increase in proportional to their age. Using drainage operations on gallbladder is improve the results of the treatment of patients with high operation and anaesthetic risk. Residual concrements of gallbladder favour to develop acute cholecystitis relapse and their rehospitization at once. Demucotisation of gallbladder cavity is alternative cholecystectomy and one of the prospective method, favour to decrease the lethality in that group of patients. In this study authors shows advantages and disadvantages of chemical and bipolar mucoclasys of gallbladder and also gives an studying of new method - thermal mucoclasys of gallbladder.

D.V. VOLKOV

S.G. GORELIK

**Belgorod National  
Research University**

**e-mail: gorelik@bsu.edu.ru**

Key words: thermal mucoclasys, elderly and senile age patients, cholecystostomy

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Абрамова С.В.** — начальник отдела медицинской статистики областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Алиуллин Р.В.** — аспирант кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета
- Аль Сабунчи А.А.** — кандидат медицинских наук, профессор Российского государственного медицинского университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва
- Андреяшкина И.И.** — кандидат медицинских наук, врач-радиолог НУЗ «Дорожная клиническая больница» на станции Саратов П ОАО «РЖД».
- Афанасьев Ю.И.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 НИУ «БелГУ»
- Аюпова Г.В.** — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации института повышения квалификации Башкирского государственного медицинского университета
- Байдар Хазим Али** — аспирант Российского государственного медицинского университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва
- Башмаков В.Ю.** — очный аспирант кафедры генетики, цитологии и биоинженерии Воронежского государственного университета
- Бежин А.И.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии имени профессора А.Д. Мясникова Курского государственного медицинского университета
- Белусов В.А.** — аспирант кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Беседин А.В.** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета
- Библашвили Р.Ш.** — руководитель лаборатории генной инженерии ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России, г. Москва
- Блинова Т.И.** — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации факультета повышения образования Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Бобынцев И.И.** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии Курского государственного медицинского университета
- Боженко Д.П.** — заместитель главного врача по организации медицинской помощи населению, Чернянская центральная районная больница Белгородской области
- Вдовенко-Мартынова Н.Н.** — кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Ведищев С.И.** — старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина
- Верзилина И.Н.** — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ»
- Винюков Д.Д.** — аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Волков Д.В.** — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры хирургических болезней №1 НИУ «БелГУ»
- Волощенко Л.В.** — аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»
- Ворона И.С.** — кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения НИУ «БелГУ»
- Ворона Ю.С.** — врач-хирург Курского областного онкологического диспансера, соискатель кафедры онкологии Курского государственного медицинского университета
- Гаврилов А.С.** — доктор фармацевтических наук, профессор, декан фармацевтического факультета Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург
- Главатских С.А.** — аспирант кафедры фармации Уральской государственной медицинской академии
- Горбунов Н.С.** — доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого



- Горелик С.Г.** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии НИУ «БелГУ»
- Горяинова Н.А.** — студентка медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Гостищев Д.А.** — магистрант биолого-химического факультета НИУ «БелГУ»
- Гофенберг М.А.** — аспирант кафедры фармации Уральской государственной медицинской академии
- Григорова С.Ю.** — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры внутренних болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Григорьян А.Ю.** — очный аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии имени профессора А.Д. Мясникова Курского государственного медицинского университета
- Дейнека В.И.** — доктор химических наук, профессор кафедры общей химии НИУ «БелГУ»
- Дереглазова Ю.С.** — ассистент кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения НИУ «БелГУ»
- Диденко Л.В.** — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией анатомии микроорганизмов НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалея РАМН, г. Москва
- Дмитриев В.Н.** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 1 Белгородского государственного университета
- Довгий П.Г.** — студент 6 курса медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Евдокимов В.И.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-профилактических дисциплин НИУ «БелГУ»
- Ефремова О.А.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 НИУ «БелГУ»
- Жабина У.В.** — студентка Медицинского института Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина
- Жернаков Е.В.** — врач-интерн по специальности «Акушерство и гинекология» Института последипломного медицинского образования НИУ «БелГУ»
- Жернакова Н.И.** — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2, декан медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Жиляева Л.В.** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета
- Жуков А.Ю.** — главный врач противотуберкулезного санатория Липецкой области «Лесная сказка», г. Липецк
- Завьялова Н.А.** — ведущий специалист-эксперт Управления Роспотребнадзора по Белгородской области, г. Белгород
- Зорбасов М.А.** — аспирант кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Иванов А.В.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Курского государственного медицинского университета
- Ивашова О.Н.** — студентка 6 курса медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Калуцкий П.В.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинского университета
- Карагайчев А.Л.** — аспирант кафедры физики полупроводников НИУ Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского
- Карпачев А.А.** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Карпов П.А.** — кандидат медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Клак Н.Н.** — ассистент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
- Кобзарева Е.В.** — кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета
- Кобыльченко Н.В.** — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации факультета повышения образования (ФПО) Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Кобцева О.В.** — аспирант кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Коновалов Д.А.** — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Коновалова Д.С.** — аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Конопля А.И.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии Курского государственного медицинского университета

- Крикун Е.Н.** — профессор кафедры анатомии и гистологии человека НИУ «БелГУ»
- Кулешова С.А.** — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии  
Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Кулиев Р.Т.** — очный аспирант кафедры психиатрии, наркологии и клинической  
психологии медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Курцев А.В.** — кандидат медицинских наук, исполнительный директор Курского  
областного фонда обязательного медицинского страхования
- Лазарев А.И.** — доктор медицинских наук, профессор кафедры ЛОР-болезней Кур-  
ского государственного медицинского университета
- Лебедева О.П.** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинеко-  
логии НИУ «БелГУ»
- Левчук Л.В.** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских  
болезней Уральской государственной медицинской академии, г. Ека-  
теринбург
- Лосенкова С.О.** — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой  
фармацевтической технологии Смоленской государственной меди-  
цинской академии
- Луценко В.Д.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей  
хирургии с курсом оперативной хирургии и топографической анато-  
мии НИУ «БелГУ»
- Лясникова А.В.** — доктор технических наук, профессор, заведующая кафедрой биотех-  
нические и медицинские аппараты и системы ГБОУ ВПО Саратовско-  
го государственного технологического университета
- Малиновский Е.Л.** — кандидат медицинских наук, ООО «Центр реабилитации»,  
г. Обнинск
- Малородова Т.Н.** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней  
№1 НИУ «БелГУ»
- Маслякова Г.Н.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патоло-  
гической анатомии Саратовского государственного медицинского  
университета имени В.И. Разумовского Минздравсоцразвития
- Макконен К.Ф.** — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней  
№1 НИУ «БелГУ»
- Матвеева О.В.** — врач отделения лабораторной диагностики ФГУ Саратовского науч-  
но-исследовательского института травматологии и ортопедии  
Росмедтехнологий Минздравсоцразвития
- Медведева О.А.** — кандидат фармакологических наук, доцент кафедры микробиологии,  
вирусологии, иммунологии Курского государственного медицинско-  
го университета
- Медведева С.К.** — ординатор кафедры внутренних болезней №1 Курского государст-  
венного медицинского университета
- Митин М.С.** — ассистент кафедры психиатрии, наркологии и клинической психоло-  
гии НИУ БелГУ
- Музахидул Ислам** — аспирант Российского государственного медицинского университета  
имени Н.И. Пирогова
- Набережнев Ю.И.** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ка-  
федры акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Новиков С.В.** — заместитель генерального директора по производству ООО «Научно-  
экспериментальное производство Микрохирургия глаза» ФГУ «Меж-  
отраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза»  
имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Москва
- Новосельцев С.В.** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры восстановительной и  
спортивной медицины Института остеопатии Санкт-Петербургской  
медицинской академии последипломного образования
- Норман К.С.** — аспирант отдела «Диабет глаза» ФГУ «Межотраслевой научно-  
технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика  
С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Москва
- Огородова Л.М.** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН,  
проректор по научной работе и последипломной подготовке Си-  
бирского государственного медицинского университета, г. Томск
- Орлова В.С.** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинеко-  
логии НИУ «БелГУ»
- Османов Э.М.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой обще-  
ственного здоровья и здравоохранения, помощник ректора по меж-  
дународному образованию Медицинского института Тамбовского  
государственного университета имени Г.Р. Державина
- Остап Е.В.** — ассистент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии Курского  
государственного медицинского университета
- Панкратова О.Г.** — ассистент кафедры фармацевтической технологии, управления и  
экономики здравоохранения фармацевтического факультета НИУ  
«БелГУ»



- Панкрушева Т.А.** — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета
- Пантюхин А.В.** — кандидат фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии фармацевтического факультета Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского
- Парфенов И.П.** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Пахомов С.П.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Петренко Т.С.** — врач-психиатр, аспирант кафедры психиатрии Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург
- Петров А.Ю.** — Доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармации Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург
- Петрова И.В.** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск
- Пинкус Т.М.** — заместитель директора по экономическим вопросам областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Письменная Е.В.** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Подсвинова Е.В.** — старший преподаватель кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»
- Полякова И.С.** — кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ»
- Попов В.Н.** — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии, проректор по науке Воронежского государственного университета
- Прибылов С.А.** — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней факультета последиplomного образования Курского государственного медицинского университета
- Провоторов В.М.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко
- Провоторов В.Я.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Курского государственного медицинского университета
- Пышкина А.С.** — студентка Медицинского института Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина
- Пуликов А.Е.** — врач-интерн кафедры офтальмологии Курского государственного медицинского университета
- Пятакович Ф.А.** — доктор медицинских наук, почетный работник высшего профессионального образования РФ, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий НИУ «БелГУ»
- Ретюнский К.Ю.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург
- Ржевская Н.К.** — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Белгородской областной клинической психоневрологической больницы
- Рогова Ю.А.** — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Курского государственного медицинского университета
- Романищев В.Е.** — кандидат медицинских наук, врач-хирург Курского областного онкологического диспансера
- Романова Т.А.** — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»
- Руженков В.А.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и клинической психологии медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Рукин К.Ю.** — студент 6 курса медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск
- Рыбицкий С.М.** — аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»
- Саблина О.С.** — очный аспирант кафедры фармации Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург
- Самборская Н.И.** — очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»



- Самосудова Л.В.** — аспирант кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета
- Самотесов П.А.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии с топографической анатомией Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
- Санникова Н.Е.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург
- Силин Д.С.** — соискатель кафедры терапевтической стоматологии Курского государственного медицинского университета
- Силина Л.В.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Сироткина Е.И.** — ассистент кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Скрыпина Н.А.** — старший научный сотрудник ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России, г. Москва
- Солошенко А.В.** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Солодухина Д.П.** — кандидат социологических наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Курского государственного медицинского университета
- Сорокина И.Н.** — кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ»
- Сорокопудов В.Н.** — доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ»
- Спичак И.В.** — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения НИУ «БелГУ»
- Степанова Э.Ф.** — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарств Пятигорской фармацевтической академии
- Степчук М.А.** — кандидат медицинских наук, заместитель директора по статистике областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Суетенков Д.Е.** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии ГБОУ ВПО Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского Минздравсоцразвития
- Сумина Д.С.** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Таова М.Р.** — аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Тахчиди Х.П.** — доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Москва
- Терентюк Г.С.** — доктор биологических наук, кандидат ветеринарных наук, профессор, директор ООО «Первая ветеринарная клиника»
- Тохов Ю.М.** — доктор биологических наук, заведующий лабораторией медицинской паразитологии Ставропольского научно-исследовательского противочумного института
- Ульянова М.И.** — клинический ординатор кафедры факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко
- Успенская И.В.** — доктор медицинских наук, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения, организации сестринского дела с курсом социальной гигиены и организации здравоохранения ФПДО Рязанского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова
- Федотова А.А.** — ассистент кафедры фармации Института повышения квалификации Башкирского государственного медицинского университета
- Филатова Г.М.** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург
- Филиппенко Н.Г.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Хвостовой В.В.** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Курского государственного медицинского университета, врач-хирург Курского областного онкологического диспансера



- Чвырева Н.В.** — ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, организации сестринского дела с курсом социальной гигиены и организации здравоохранения ФПДО Рязанского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова
- Чумакова И.В.** — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской паразитологии Ставропольского научно-исследовательского противочумного института
- Чурносов М.И.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ»
- Шабанов Е.А.** — аспирант кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета
- Шаповалов Р.Г.** — аспирант кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Шарафетдинов И.Х.** — кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Москва
- Шацких А.В.** — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией патологической анатомии и гистологии глаза научно-экспериментального отдела ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Москва
- Шевлягина Н.В.** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории анатомии микроорганизмов НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалея РАМН, г. Москва
- Шеховцова Ю.А.** — ассистент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
- Ширин Л.С.** — аспирантка Белгородского государственного национального исследовательского университета
- Шкворченко Д.О.** — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ФГУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Москва
- Эльканова А.Р.** — начальник эпидемиологического отдела Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ставропольскому краю
- Юдина Н.В.** — соискатель кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета
- Якунченко Т.И.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий НИУ «БелГУ»
- Ярош А.Л.** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Ярошенко Е.Е.** — заведующая отделением гастроэнтерологии МУЗ «Городская больница №2» г. Белгорода
- Яцун С.М.** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медико-биологических дисциплин Курского государственного университета

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

### Уважаемые коллеги!

Продолжается прием статей для публикации в журнале «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета» серии «Медицина. Фармация», который входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Материалы необходимо высылать в двух экземплярах:

- по адресу: НИУ «БелГУ». Медицинский факультет. Редакция серии журнала «Медицина. Фармация», ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015;
- по e-mail: efremova.bgu@gmail.com или doctor\_ol@bk.ru (тема – журнал).

Материалы, присланные без соблюдения настоящих требований, редколлегией не рассматриваются.

### ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ БелГУ» СЕРИИ «МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

В материалы статьи включается следующая информация:

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1) УДК научной статьи;</li> <li>2) аннотация статьи (не более 1200 знаков);</li> <li>3) ключевые слова;</li> <li>4) сведения об авторах (Ф.И.О., должность с указанием места работы (без сокращений), ученая степень, ученое звание, адрес электронной почты, контактные телефоны);</li> <li>5) внешняя рецензия доктора наук;</li> <li>6) текст статьи;</li> <li>7) ссылки.</li> </ol> | } | <p><i>на русском и английском языках</i></p> |
|  | } | <p><i>на русском языке</i></p>               |

#### Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в MicrosoftWord. Параметры страницы: лист А4, без переносов. Поля: правое – 2,0 см; левое – 3,0 см; нижнее – 2,0 см; верхнее – 2,0 см.

2. Шрифт: **Impact** (размер в УДК – 11 пт, в названии статьи – 14 пт, Ф.И.О. авторов – 11 пт); текст – **Georgia** (размер в тексте – **11 пт**; в таблице – **9 пт**; в списке литературы – **10 пт**).

3. Абзац: отступ 1,25 мм, выравнивание – по ширине; межстрочный интервал – одинарный.

4. Ссылки: номер ссылки размещается в квадратных скобках перед знаком препинания (перед запятой, точкой); нумерация – автоматическая, сквозная; текст сноски внизу каждой страницы; размер шрифта – 10 пт.

5. Объем статей: до **8 страниц**.

6. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института (на втором экземпляре). К текстовому варианту статьи прилагается версия в формате Word. На титульном листе статьи делается запись: «Текст вычитан, термины проверены», заверенная подписями всех составителей. В конце статьи сообщаются фамилии, полные имена и отчества, места работы, должности, ученые степени, научные звания, контактные адреса и номера телефонов **всех** авторов.



7. При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется оформлять их по следующей схеме: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

8. При наличии большого количества ошибок текст возвращается составителям на доработку. Повторно в редакцию представляется готовый исправленный материал на диске и на бумаге, распечатанный в 1-м экземпляре. Для иногородних авторов возможна пересылка статьи по электронной почте.

9. Представляемый материал должен являться оригинальным неопубликованным ранее в других печатных изданиях.

10. Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

11. Указывать только международное название препаратов с маленькой буквы. Химические и математические формулы, дозировки, цитаты визируются автором. Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

12. При написании десятичных чисел для обозначения разрядов использовать только запятые (0,5 или 25,45 и т.д.). Писать без пропуска: «%»(10%), «больше»— «меньше» ( $p > 0,05$ ), «±» ( $0,3 \pm 7$ ). Тире между цифрами использовать без пропуска (10–20%). Сокращения года давать как: 2001 г., 1998–2005 гг.

13. Изображение графического объекта не должно выходить за пределы полей страницы и не должно превышать одной страницы.

14. Рисунки, фотографии, рентгенограммы вставляются в текст после ссылки на них, но не далее следующей страницы. Графические файлы рекомендуется сохранять в режимах TIFF, PCX, JPG; если нет возможности обработать иллюстрацию самостоятельно, следует вложить ее в текстовый оригинал с указанием номера и места в работе; она должна иметь четкое, контрастное изображение (зернистость мешает обработке и не позволяет добиться хорошего результата); обязательна последовательная нумерация иллюстраций в соответствии с расположением в тексте; рентгенограммы должны хорошо читаться на просвет и не иметь значительных повреждений в рабочей зоне.

15. Все ссылки на исследования и работы других авторов приводятся в квадратных скобках, с нумерацией согласно соответствующему документу в списке литературы.

16. Библиографический список должен содержать работы за последние 7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируется не более 20, а в передовых статьях и обзорах литературы – не более 40 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы.

17. Список литературы к статье должен соответствовать стандарту библиографического описания ГОСТ 7.1-2003 "Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления". Литературные источники необходимо перечислять в алфавитном порядке или в порядке упоминания в статье.

18. Требования к оформлению статей, таблиц, рисунков приведены в прил. 1, 2, 3.

**Условия публикации.** В одном номере журнала каждым автором (авторским коллективом) может быть опубликовано не более двух статей.

## ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

**А.В. ИВАНОВ<sup>1</sup>**  
**Л.Н. ПЕТРОВ<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

<sup>2)</sup> *Городская больница №2, г. Белгород*

**e-mail: aybolit@bk.ru**

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени и к неалкогольному стеатогепатите. Синтез жирных кислот в печени регулируется инсулином и глюкозой с помощью активации липогенеза связанными с мембраной медиаторами транскрипции – белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола-1с и белка, который связывается с карбогидрат-ответственным элементом. Третьим фактором транскрипции, причастным к развитию стеатоза печени, признан рецептор, активирующийся пролифератором пероксисом. Совокупность таких факторов можно объединить в две больших категории: факторы, которые вызывают повышение окислительного стресса и экспрессы провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, окислительный стресс, цитокины, жирные кислоты, факторы транскрипции.

### Далее идет текст статьи:

Инсулинорезистентность (ИР), ожирение, диабет, дислипотеидемия и неалкогольная жировая печень – компоненты метаболического синдрома, комплексной болезни, приобретающей широкую распространенность [1, 3, 6].

## TRANSCRIPTION FACTORS AND MOLECULAR MEDIATORS OF HEPATIC STEATOSIS

A.V. IVANOV<sup>1</sup>  
L.N. PETROV<sup>2</sup>

<sup>1)</sup> *Belgorod National Research University*

<sup>2)</sup> *Municipal hospital №2, Belgorod*

**e-mail: aybolit@bk.ru**

In the review the data on molecular events contributing to hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis have been presented. Synthesis of fatty acids in liver is regulated independently by insulin and glucose with activation of lipogenesis of transcriptionally mediated by the membrane-bound transcription factors – sterol regulatory element-binding protein-1 c and carbohydrate response element-binding protein. The third transcription factor that participates in the development hepatic steatosis is peroxisome proliferator-activated receptors. A large number of these factors can be grouped into two big categories: factors causing an increase in oxidative stress and factors promoting expression of pro-inflammatory cytokines

Key words: hepatic steatosis, steatohepatitis, oxidative stress, cytokines, fatty acids, transcription factors.



### Приложение 2. Оформление таблиц

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, должна иметь заголовок в полужирном наборе, расположенный по центру сверху.
2. Таблицы не должны выходить за границы полей страницы слева и справа.
3. Если таблица располагается на 2-х страницах, ее столбцы должны быть пронумерованы на каждой новой странице, так же, как на первой.
4. Большие горизонтальные таблицы необходимо набирать в этом же файле, выбрав альбомный параметр страницы.

Таблица 1

#### Рейтинговая оценка ЦФО за 1999-2004 гг.

Регионы	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	В среднем за	
							1999-2001 гг.	2002-2004 гг.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
РФ	1,3222	1,5091	1,3470	1,4661	1,5940	1,6954	1,3928	1,5852
ЦФО	1,5028	1,9389	1,7210	1,6149	1,6888	1,6930	1,7209	1,6656

Таблица, расположенная на первой странице.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Белгородская область	1,2620	0,4169	2,2612	1,0176	1,2012	0,6413	1,3134	0,9534
Брянская область	0,9726	0,4817	0,5612	1,8653	0,9064	1,6898	0,6718	1,4872

Таблица, расположенная на следующей странице.

Приложение 3. Оформление графических объектов

1. Изображение каждого графического объекта должно иметь номер и заголовок, расположенные по центру рисунка внизу.

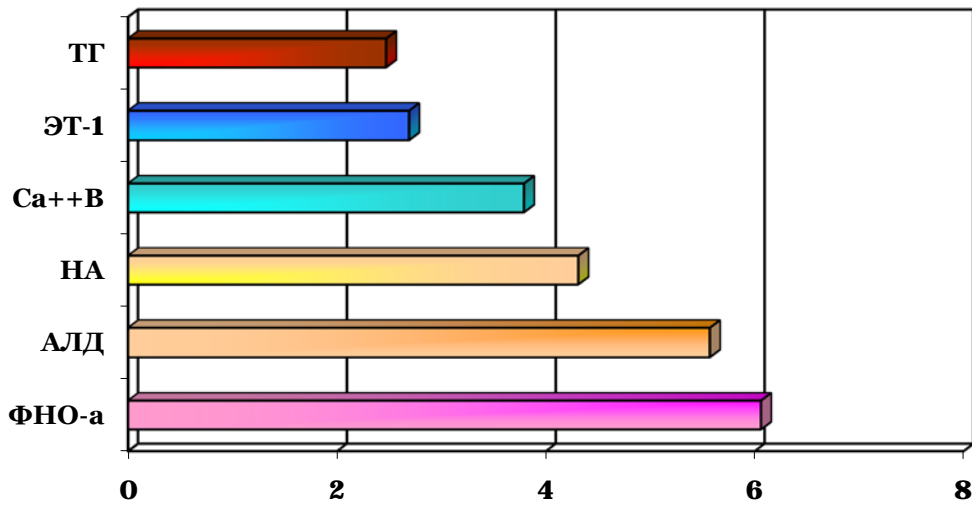


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

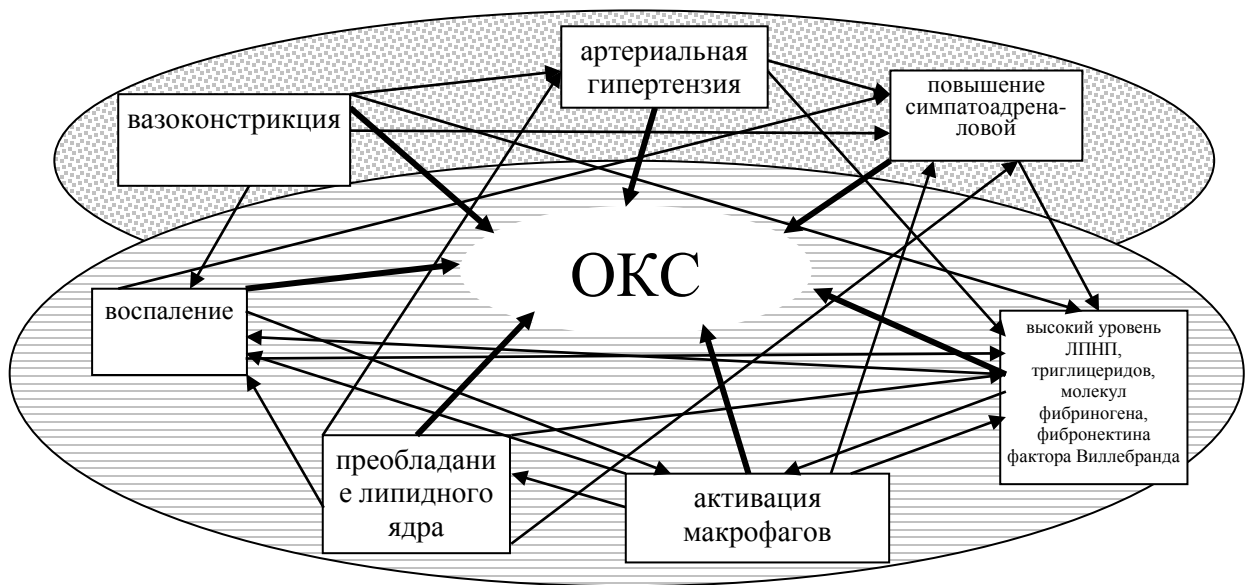


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления при- сланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны сно- ва поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.

