ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

# ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 4 2014
Часть 2

Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ – 0,296

Журнал включен
в Перечень ВАК ведущих
рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

Учредитель – Академия
Естествознания
123557, Москва,
ул. Пресненский вал, 28
Свидетельство о регистрации
ПИ №77-15598
ISSN 1812-7339

*ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ*
*д.м.н., профессор Ледванов М.Ю.*
*д.м.н., профессор Курзанов А.Н.*
*д.ф.-м.н., профессор Бичурин М.И.*
*д.б.н., профессор Юров Ю.Б.*
*д.б.н., профессор Ворсанова С.Г.*
*к.ф.-м.н., доцент Меглинский И.В.*

*Директор*
*к.м.н. Стукова Н.Ю.*

*Ответственный секретарь*
*к.м.н. Бизенкова М.Н.*

АДРЕС РЕДАКЦИИ
440026, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3
Тел/Факс редакции 8 (8452)-47-76-77
e-mail: edition@rae.ru

Подписано в печать 09.04.2014

Формат 60x90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»
440000, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Галенкина Е.С.

Усл. печ. л. 27,38.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2014/4
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2014 **18+**

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

***РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ***

***Медицинские науки***

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казимирова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Максимов В.Ю. (Саратов)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Пятакович Ф.А. (Белгород)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.б.н., профессор Сентябрев Н.Н. (Волгоград)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)
д.м.н., профессор Чалык Ю.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Шейх-Заде Ю.Р. (Краснодар)
д.м.н., профессор Щуковский В.В. (Саратов)
д.м.н., Ярославцев А.С. (Астрахань)

***Педагогические науки***

к.п.н. Арутюнян Т.Г. (Красноярск)
д.п.н., профессор Голубева Г.Н. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Завьялов А.И. (Красноярск)
д.филос.н., профессор Замогильный С.И. (Энгельс)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Димитровград)
д.п.н., профессор Кирьякова А.В. (Оренбург)
д.п.н., профессор Кузнецов А.С. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Марков К.К. (Красноярск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

***Химические науки***

д.х.н., профессор Брайнина Х.З. (Екатеринбург)
д.х.н., профессор Дубоносов А.Д. (Ростов-на-Дону)
д.х.н., профессор Полещук О.Х. (Томск)

***Технические науки***

д.т.н., профессор Антонов А.В. (Обнинск)
д.т.н., профессор Арютов Б.А. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Бичурин М.И. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Бошенятов Б.В. (Москва)
д.т.н., профессор Важенин А.Н. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Гилёв А.В. (Красноярск)
д.т.н., профессор Гоц А.Н. (Владимир)
д.т.н., профессор Грызлов В.С. (Череповец)
д.т.н., профессор Захарченко В.Д. (Волгоград)
д.т.н., профессор Кирьянов Б.Ф. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Клевцов Г.В. (Оренбург)
д.т.н., профессор Корячкина С.Я. (Орел)
д.т.н., профессор Косинцев В.И. (Томск)
д.т.н., профессор Литвинова Е.В. (Орел)
д.т.н., доцент Лубенцов В.Ф. (Ульяновск)
д.т.н., ст. науч. сотрудник Мишин В.М. (Пятигорск)
д.т.н., профессор Мухопад Ю.Ф. (Иркутск)
д.т.н., профессор Нестеров В.Л. (Екатеринбург)
д.т.н., профессор Пачурин Г.В. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Пен Р.З. (Красноярск)
д.т.н., профессор Попов Ф.А. (Бийск)
д.т.н., профессор Пындак В.И. (Волгоград)
д.т.н., профессор Рассветалов Л.А. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Салихов М.Г. (Йошкар-Ола)
д.т.н., профессор Сечин А.И. (Томск)

***Геолого-минералогические науки***

д.г.-м.н., профессор Лебедев В.И. (Кызыл)

***Искусствоведение***

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

***Филологические науки***

д.филол.н., профессор Гаджиахмедов Н.Э. (Дагестан)

***Физико-математические науки***

д.ф-м.н., профессор Криштоп В.В. (Хабаровск)

***Экономические науки***

д.э.н., профессор Безрукова Т.Л. (Воронеж)
д.э.н., профессор Зарецкий А.Д. (Краснодар)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)
д.э.н., профессор Щукин О.С. (Воронеж)

***Иностранные члены редакционной коллегии***

Asgarov S. (Azerbaijan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)
Babayev N. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)
Datskovsky I. (Israel)
Garbuz I. (Moldova)
Gleizer S. (Germany)
Ershina A. (Kazakhstan)
Kobzev D. (Switzerland)
Ktshanyan M. (Armenia)
Lande D. (Ukraine)
Makats V. (Ukraine)
Miletic L. (Serbia)
Moskovkin V. (Ukraine)
Murzagaliyeva A. (Kazakhstan)
Novikov A. (Ukraine)
Rahimov R. (Uzbekistan)
Romanchuk A. (Ukraine)
Shamshiev B. (Kyrgyzstan)
Usheva M. (Bulgaria)
Vasileva M. (Bulgaria)

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2014

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

# THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 4 2014
Part 2
Scientific journal

The journal is based in 2003

The electronic version takes place on a site www.fr.rae.ru
12 issues a year

*EDITORS-IN-CHIEF*

**Ledvanov M.Yu.** *Russian Academy of Natural History (Moscow, Russian Federation)*
**Kurzanov A.N.** *Kuban' Medical Academy (Krasnodar Russian Federation)*
**Bichurin M.I.** *Novgorodskij Gosudarstvennyj Universitet (Nizhni Novgorod, Russian Federation)*
**Yurov Y.B.** *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*
**Vorsanova S.G.** *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*
**Meglinskiy I.V.** *University of Otago, Dunedin (New Zealand)*

*Senior Director and Publisher*
**Bizenkova M.N.**

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

***EDITORIAL BOARD***

***Medical sciences***

Bessmeltsev S.S. (St. Petersburg)
Galtsev G.V. (Novorossiysk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gorkova A.V. (Saratov)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Ljamina N.P. (Saratov)
Maksimov V.Y. (Saratov)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Pjatakovich F.A. (Belgorod)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Sentjabrev N.N. (Volgograd)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terentev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Chalyk J.V. (Saratov)
Shejh-Zade J.R. (Krasnodar)
Shchukovsky V.V. (Saratov)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

***Technical sciences***

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novrogod)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Boshenyatov B.V. (Moscow)
Vazhenin A.N. (Lower Novrogod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Klevtsov G.V. (Orenburg)
Koryachkina S.J. (Orel)
Kosintsev V.I. (Tomsk)
Litvinova E.V. (Orel)
Lubentsov V.F. (Ulyanovsk)
Mishin V.M. (Pyatigorsk)
Mukhopad J.F. (Irkutsk)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pachurin G.V. (Lower Novgorod)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Rassvetalov L.A. (Veliky Novgorod)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)
Sechin A.I. (Tomsk)

***Pedagogical sciences***

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Zamogilnyj S.I. (Engels)
Ilmushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Kirjakova A.V. (Orenburg)
Kuznetsov A.S. (Naberezhnye Chelny)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Markov K.K. (Krasnoyarsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

***Art criticism***

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

***Economic sciences***

Bezruqova T.L. (Voronezh)
Zaretskij A.D. (Krasnodar)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)
Shukin O.S. (Voronezh)

***Philological sciences***

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

***Chemical sciences***

Braynina H.Z. (Ekaterinburg)
Dubonosov A.D. (Rostov-na-Donu)
Poleschuk O.H. (Tomsk)

***Geologo-mineralogical sciences***

Lebedev V.I. (Kyzyl)

***Physical and mathematical sciences***

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

***Foreign members of an editorial board***

Asgarov S. (Azerbaijan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)
Babayev N. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)
Datskovsky I. (Israel)
Garbuz I. (Moldova)
Gleizer S. (Germany)
Ershina A. (Kazakhstan)
Kobzev D. (Switzerland)
Ktshanyan M. (Armenia)
Lande D. (Ukraine)
Makats V. (Ukraine)
Miletic L. (Serbia)
Moskovkin V. (Ukraine)
Murzagaliyeva A. (Kazakhstan)
Novikov A. (Ukraine)
Rahimov R. (Uzbekistan)
Romanchuk A. (Ukraine)
Shamshiev B. (Kyrgyzstan)
Usheva M. (Bulgaria)
Vasileva M. (Bulgaria)

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

# СОДЕРЖАНИЕ

**Медицинские науки**

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ И НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ
*Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Пирмамедова С.С., Насырова Е.Ю., Генинг С.О., Мясникова Д.Ф.* ..... 233

ФОРМИРОВАНИЕ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
*Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А.* ..... 237

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ В ГРУППЕ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ
*Башук В.В., Павлова Т.В., Прощаев К.И., Чаплыгина М.А., Селиванова А.В., Сырцева И.С.* ..... 242

ЗНАЧЕНИЕ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА И ГЛУТАТИОНТРАНСФЕРАЗЫ В ОЦЕНКЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И МОНИТОРИНГЕ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С
*Булатова И.А., Щёкотова А.П., Кривцов А.В., Улитина П.В., Ларионова Г.Г., Падучева С.В.* ..... 246

РОЛЬ МЕДИКО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЁГКОГО, ВЫЗВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗНЫМ ПРОЦЕССОМ
*Бутрина В.И., Люцко В.В.* ..... 252

АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЛОЖИВШИХСЯ СИСТЕМ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
*Грибина Н.Н., Духанина И.В.* ..... 256

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ ДВУХ ПОКОЛЕНИЙ ШКОЛЬНИКОВ
*Демакова Л.В., Акимова И.С.* ..... 260

ФОРМИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СЕМЕЙ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ
*Денисов А.П., Бабенко А.И., Банюшевич И.А., Куцевал Е.В.* ..... 265

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ
*Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Калинина З.Н.* ..... 269

ОПТИМИЗАЦИЯ ФОРМЫ ЭЛЕМЕНТА ДУГОВОГО ПРОТЕЗА
*Жолудев С.Е., Кандоба И.Н.* ..... 274

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА
*Иванов А.Н., Норкин И.А., Нинель В.Г., Щаницын И.Н., Шутров И.Е., Пучиньян Д.М.* ..... 281

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ
*Карпова А.А., Рейдер Т.Н.* ..... 286

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН МИОКАРДА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

*Лещанкина Н.Ю., Полозова Э.И., Радайкина О.Г., Васильев В.В., Турыгина С.А., Паршкова Т.Ю.* ..... *291*

ВЛИЯНИЕ СЕКРЕТОРНЫХ ФАКТОРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ И МИГРАЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

*Лыков А.П., Бондаренко Н.А., Сахно Л.В., Шевела Е.Я., Повещенко О.В., Ким И.И., Никонорова Ю.В., Коненков В.И.* ..... *296*

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГИОНЕ УМЕРЕННОЙ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПО ДАННЫМ АУТОПСИИ ТРУПОВ ЛИЦ, УМЕРШИХ ОТ НЕТИРЕОИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Максимова О.В., Чобитько В.Г., Калашников А.И., Родионова Т.И., Напшева А.М., Кокарева Е.А.* ..... *302*

СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА

*Маслак Е.Е., Наумова В.Н., Филимонов А.В.* ..... *305*

ПРОФИЛЬ ИММУНОФЕРМЕНТОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

*Мингазова С.К.* ..... *310*

БИОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

*Миролюбов Л.М., Хавандеев М.Л., Петрушенко Д.Ю., Костромин А.А., Лысенко Т.Р., Нурмеев И.Н.* ..... *314*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СВЕТОТЕРАПИИ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ПЕРИОДОНТИТА

*Миронова В.В., Физюкова Г.Г., Соломатина Н.Н.* ..... *318*

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА С УЧЕТОМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

*Омельченко В.П., Затонский С.А., Демидова А.А., Демидов И.А.* ..... *325*

ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Осиков М.В., Федосов А.А., Суровяткина Л.Г.* ..... *330*

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С АНЕМИЕЙ

*Паенди О.Л., Оразмурадов А.А.* ..... *335*

СИСТЕМА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ В ПРЕДСТАВЛЕНИЯХ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА (НА МАТЕРИАЛАХ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА)

*Порох Л.И.* ..... *338*

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЭПИТЕЛИЕВ

*Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т., Можилевская Е.С., Даниленко М.В., Новиков А.С., Толмачёв В.Е., Калинин О.Б., Перерва О.В., Маломан Н.В., Гиря О.В., Разумов П.А., Грахова Н.В.* ..... *343*

ВЛИЯНИЕ МЕЛОКСИКАМА НА СОСТОЯНИЕ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ
*Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р.* .....347

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ДО 40 ЛЕТ
*Сергейко И.В., Люцко В.В.* .....350

РЕПРОДУКТИВНЫЕ УСТАНОВКИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ДО 40 ЛЕТ
*Сергейко И.В., Трифонова Н.Ю., Немсцверидзе Э.Я., Люцко В.В.* .....355

ПРИМЕНЕНИЕ УЗ-КОНТРОЛЯ НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ
*Ситко Л.А., Зюзько А.В., Никонов В.М., Зюзько С.С.* .....359

ОЦЕНКА УРОВНЯ СИСТЕМНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЗМА ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ СЛУЖБЫ
*Смагулов Н.К., Мухаметжанов А.М., Умер Ф.У.* .....365

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
*Трифонова Н.Ю., Бутрина В.И., Люцко В.В.* .....371

ОБЗОР ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКРОЛЕИНА В БИОСРЕДАХ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ЗАДАЧ БИОМОНИТОРИНГА
*Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Заверненкова Е.О.* .....375

СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС «АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ» КАК РЕАЛИЗАЦИЯ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА В РАМКАХ МОДЕРНИЗАЦИИ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
*Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А.* .....379

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАЦИОНОВ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА Г. СТАВРОПОЛЯ С УЧЕТОМ ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПИЩИ
*Цирихова А.С., Минаев Б.Д.* .....382

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ЗЕРКАЛЬНОГО РАСПОЛОЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, СОЧЕТАННЫЙ С АНОМАЛИЯМИ СТРОЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И СЕЛЕЗЕНКИ
*Черных А.В., Витчинкин В.Г., Закурдаев Е.И., Болотских В.А., Малеев Ю.В., Попова М.П., Белов Е.В., Шевцов А.Н.* .....389

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ
*Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Понукалина Е.В., Агабеков А.И.* .....393

ЭНДОВЕНОЗНАЯ ЛАЗЕРНАЯ КОАГУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
*Шалашов А.Г., Корымасов Е.А., Казанцев А.В.* .....398

УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ (ИЛ-1, ФНОА) И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ (ИЛ-1РА, ТФРВ) ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ, РОДОРАЗРЕШЕННЫХ ПУТЕМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ
*Шестопалов А.В., Мирошниченко Ю.А., Рымашевский А.Н., Добаева Н.М.* .....402

«ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЯ КСЕРОЗА КОНЪЮНКТИВЫ
И РОГОВИЦЫ ГЛАЗА» – ПРОГРАММА ДЛЯ ЭВМ
В АРСЕНАЛЕ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА
*Шипилов В.А., Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В., Эксузян З.А.* .....407

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ
*Щулькин А.В., Колесников А.В., Баренина О.И., Никифоров А.А.* .....411

**Научные обзоры**

СОВРЕМЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ИНДУЦИРОВАННОГО
КОСТНОГО БЛОКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПОЗВОНОЧНИКЕ
*Бердюгин К.А., Штадлер Д.И., Гусев Д.А.* .....415

ИССЛЕДОВАНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПЕЧЕНИ
И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
МЕТОДА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
*Бузина А.М., Фатеев И.Н.* .....419

*ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ* .....424

# CONTENTS

## Medical sciences

THE CYTOKINE STATUS SERUM ADVANCED CANCER OF THE OVARIES AND ON THE BACKGROUND OF CHEMOTHERAPY
*Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Pirmamedova S.S., Nasyrova E.Y., Gening S.O., Myasnikova D.F.* ..... 233

FORMATION MALFORMATIONS IN CHILDREN WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION
*Barycheva L.Y., Golubeva M.V., Kabulova M.A.* ..... 237

MORPHOLOGICAL AND MORPHOFUNCTIONAL RED BLOOD CELLS COMPRISING THE GROUP OF HEALTHY SUBJECTS
*Bashuk V.V., Pavlova T.V., Praschayev K.I., Chaplygina M.A., Selivanova A.V., Syrceva I.S.* ..... 242

THE SIGNIFICANCE OF MALONDIALDE AND GLUTATHIONE TRANSFERASE IN THE ASSESSMENT OF THE LIVER LESION AND THERAPY MONITORING IN CHRONIC HEPATITIS C
*Bulatova I.A., Schekotova A.P., Kryvtsov A.V., Ulitina P.V., Larionova G.G., Paducheva S.V.* ..... 246

THE ROLE OF MEDICAL-REHABILITATION MEASURES IN RESTORATION OF FUNCTION OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER CAUSED BY TB INDICATIONS
*Butrina V.I., Liutsko V.V.* ..... 252

ANALYSIS OF MEDICAL CARE IN CHILD-CLINIC DEPENDING ON THE PREVAILING SYSTEMS OF ORGANIZATION OF MEDICAL AID
*Gribina N.N., Dukhanina I.V.* ..... 256

COMPARISON OF TWO GENERATIONS OF HEALTH STUDENTS
*Demakova L.V., Akimova I.S.* ..... 260

FORMATION OF VARIOUS TYPES OF FAMILIES IN THE OMSK REGION
*Denisov A.P., Babenko A.I., Banyushevich I.A., Kutseval E.V.* ..... 265

IMMUNE STATUS' DYNAMICS IN ACUTE AND CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN
*Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G., Razyinkova N.S., Kalinina Z.N.* ..... 269

SHAPE OPTIMIZATION OF ARC PROSTHESIS ELEMENT
*Zholudev S.E., Kandoba I.N.* ..... 274

PECULIARITIES MICROCIRCULATORY CHANGES IN REGENERATION OF THE SCIATIC NERVE UNDER THE EXPERIMENTAL CONDITIONS
*Ivanov A.N., Norkin I.A., Ninel V.G., Schanitsyn I.N., Shutrov I.E., Puchinyan D.M.* ..... 281

FEATURES OF CORONARY LESIONS IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
*Karpova A.A., Reyder T.N.* ..... 286

COMPARATIVE ANALYSIS OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT
OF VARIOUS ANTIOXIDANTS AT SURGICAL ENDOINTOXICATION
*Leschankina N.Y., Polozova E.I., Radaykina O.G., Vasilev V.V.,
Turygina S.A., Parshkova T.Y.* .....291

THE IMPACT OF SECRETORY FACTORS ENDOTHELIAL CELLS
ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF HUMAN MULTIPOTENT
MESENCHYMAL STROMAL CELLS
*Lykov A.P., Bondarenko N.A., Sakhno L.V., Shevela E.Y., Poveschenko O.V.,
Kim I.I., Nikonorova Y.V., Konenkov V.I.* .....296

THE PREVALENCE OF THYROIDGLAND DISEASES IN THE REGION
OF MODERATE IODINE DEFICIENCY ACCORDING TO AUTOPSY
OF PERSONS CORPSES DIED FROM NETIREOIDNY DISEASES
*Maksimova O.V., Chobitko V.G., Kalashnikov A.I., Rodionova T.I.,
Napsheva A.M., Kokareva E.A.* .....302

SOCIAL PORTRAIT OF A DENTIST
*Maslaк E.E., Naumova V.N., Filimonov A.V.* .....305

PROFILE OF IMMUNOENZYMES OF AN INFLAMMATION
AT PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS.
*Mingazova S.K.* .....310

BIOPROSTHETIC VALVE REPLACEMENT PROCEDURES IN CHILDREN
*Mirolyubov L.M., Havandeev M.L., Petrushenko D.J., Kostromin A.A.,
Lysenko T.R., Nurmeev I.N.* .....314

USE OF PHOTOTHERAPY AT DESTRUCTIVE FORMS OF PARODONTITIS
*Mironova V.V., Fizjukova G.G., Solomatina N.N.* .....318

PREDICTING THE PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE
OF ISCHEMIC GENESIS TAKING INTO ACCOUNT
THE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS
*Omel'chenko V.P., Zatonskij S.A., Demidova A.A., Demidov I.A.* .....325

IMMUNOTROPIC EFFECTS OF ALPHA-1-ACID GLYCOPROTEIN
IN EXPERIMENTAL RENAL FAILURE
*Osikov M.V., Fedosov A.A., Surovyatkina L.G.* .....330

HYPERBARIC OXYGENATION IN THE COMPLEX TREATMENT
WOMEN WITH ANEMIA
*Paendi O.L., Orazmuradov A.A.* .....335

THE SYSTEM OF PROFESSIONAL SKILL IMPROVEMENT IN REPRESENTATIONS
OF NURSES (BASED ON THE MATERIALS OF SOCIOLOGICAL ANALYSIS)
*Porokh L.I.* .....338

REGULATION OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF EPITHELIAL CELLS
*Reva I.V., Reva G.V., Yamamoto T., Mojilevskaya E.S., Danilenko M.V.,
Novikov A.S., Tolmachev V.E., Kalinin O.B., Pererva O.V., Maloman N.V.,
Girya O.V., Razumov P.A., Grachova N.V.* .....343

THE EFFECT OF MELOXICAM ON ALVEOLAR BONE STATUS
IN PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC PERIODONTITIS
*Samigullina L.I., Tamindarova R.R.* .....347

PREVENTION OF VIOLATIONS OF REPRODUCTIVE
HEALTH IN WOMEN UNDER 40 YEARS
*Sergejko I.V., Liutsko V.V.* .....350

THE REPRODUCTIVE ATTITUDES OF YOUNG WOMEN
AGED UP TO 40 YEARS
*Sergejko I.V., Trifonova N.J., Nemscveridze J.J., Liutsko V.V.* .....355

APPLICATION OF ULTRASOUND MONITORING DURING TREATMENT
OF LONG BONE FRACTURES IN CHILDREN
*Sitko L.A., Zyuzko A.V., Nikonov V.M., Zyuzko S.S.* .....359

LEVEL OF ASSESSMENT OF SYSTEMIC INTERACTION
OF ORGANISM OF MILITARY PERSONS
*Smagulov N.K., Mukhametzhanov A.M., Umer F.U.* .....365

THE IMPACT OF SOCIAL SUPPORT ON THE EFFECTIVENESS
OF TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS
*Trifonova N.J., Butrina V.I., Liutsko V.V.* .....371

REVIEW OF THE PHYSICAL -CHEMICAL METHODS ACROLEIN
DETERMINATION IN BIOLOGICAL SAMPLES FOR BIOMONITORING
*Ulanova T.S., Karnazhitskaya T.D., Zavernenkova E.O.* .....375

SIMULATION COURSE «OBSTETRICS AND GYNECOLOGY» AS A WAY
TO REALIZE COMPETENCY APPROACH WITHIN THE FRAMES
OF MODERNIZATION OF SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL PROCESS
*Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A.* .....379

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE DIETS OF CHILDREN OF PRESCHOOL
AGE STAVROPOL WITH RESPEKT TO THE TECHNOLOGY OF COOKING
*Tsirihova A.S., Minaev B.D.* .....382

A RARE CASE OF SITUS VISCERUM TOTALIS, COMBINED
WITH ANOMALIES OF A STRUCTURE OF THE HEPATOBILIARY
SYSTEM AND SPLEEN
*Chernyh A.V., Vitchinkin V.G., Zakurdaev E.I., Bolotskikh V.A., Maleev Y.V.,*
*Popova M.P., Belov E.V., Shevtsov A.N.* .....389

IMMUNOLOGIC DEFENCE MECHANISMS DEFICIENCY AS A NEOPLASTIC
PROLIFERATION PRODUCING AGENT IN THE PRESENCE
OF SEGMENTED INTESTINE MALIGNANT ADENOMA
*Chesnokova N.P., Barsukov V.Y., Ponukalina E.V., Agabekov A.I.* .....393

ENDOVENOUS LAZER TREATMENT IN TREATING PATIENTS
WITH LOWER LIMB VARICOSITY
*Shalashov A.G., Korymasov E.A., Kazantsev A.V.* .....398

LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES (IL-1, TNF)
AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES (IL-1RA, TGFB) IN WOMEN
WITH PHYSIOLOGICAL PREGNANCY WHO WEREDELIVERED
BY CESAREAN SECTION
*Shestopalov A.V., Miroshnichenko J.A., Rymashevskiy A.N., Dobaeva N.M.* .....402

«THE ASSESSMENT OF XEROSIS OF THE CONJUNCTIVA AND CORNEA»:
COMPUTER PROGRAM IN THE ARSENAL
OF THE PRACTICING PHYSICIAN
*Shipilov V.A., Yanchenko S.V., Sakhnov S.N., Malyshev A.V., Jeksuzjan Z.A.* .....407

GENETIC MARKERS OF DIABETIC RETINOPATHY
*Schulkin A.V., Kolesnikov A.V., Barenina O.I., Nikiforov A.A.* ..... 411

**Scientific reviews**

NEW MATERIALS BONE FORMATION IN THE SURGERY
OF THE CERVICAL PART OF THE SPINE
*Berdyugin K.A., Shtadler D.I., Gusev D.A.* ..... 415

THE STUDY OF THE ANATOMICAL STRUCTURE OF THE LIVER
AND EXTRAHEPATIC BILE DUCTS USING THE METHOD
OF MAGNETIC-RESONANCE TOMOGRAPHY
*Buzina A.M., Fateyev I.N.* ..... 419

*RULES FOR AUTHORS* ..... 424

УДК 618.11:616-006.6-571.27

# ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ И НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

**[1]Антонеева И.И., [1]Абакумова Т.В., [1]Пирмамедова С.С., [1]Насырова Е.Ю., [1]Генинг С.О., [2]Мясникова Д.Ф.**

*[1]ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: Naum-53@yandex.ru;*

*[2]ГУЗ ОКОД, Ульяновск, e-mail: guz_okod@mail.ru*

Объектом исследования явились 75 первичных больных раком яичников на III–IV клинических стадиях по FIGO, которые проходили обследование и лечение в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере. Женщины при раке яичников получали курс полихимиотерапии по схеме CAP. В сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом до и через 3 суток после введения химиопрепаратов определяли уровень прововоспалительных цитокинов – IL-1β, 6, и TNF-α и противовоспалительного цитокина IL-10. В результате проведенных исследований установлено снижение уровня IL-1β, IL-6, TNF-α, и повышение IL-10 на терминальных стадиях рака яичников. Полученные данные, свидетельствуют о повышении уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α на 3-й день после первого курса полихимиотерапии по схеме CAP.

**Ключевые слова: рак яичников, полихимиотерапия, цитокины**

# THE CYTOKINE STATUS SERUM ADVANCED CANCER OF THE OVARIES AND ON THE BACKGROUND OF CHEMOTHERAPY

**[1]Antoneeva I.I., [1]Abakumova T.V., [1]Pirmamedova S.S., [1]Nasyrova E.Y., [1]Gening S.O., [2]Myasnikova D.F.**

*[1]Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: Naum-53@yandex.ru;*

*[2]Regional clinical Oncology dispensary, Ulyanovsk, e-mail: guz_okod@mail.ru*

Object of research were 75 primary patients with cancer ovarian at the III-IV clinical stages on FIGO which passed inspection and treatment in Ulyanovsk Regional clinical Oncology dispensary. Women at a cancer ovarian received a polychemotherapy course according to CAP scheme. In blood serum by a solid-phase immunofermental method before and in 3 days introduction chemotherapeutic agent determined level the proinflammatory cytokines – IL-1β, 6, and TNF-α and anti-inflammatory cytokine of IL-10. As a result of the conducted researches decrease in the IL-1β, IL-6, TNF-α level, and IL-10 increase on terminal cancer ovarian is established. Data which testify to level increase the proinflammatory cytokines IL-6 and TNF-α for the 3rd day after the first course of polychemotherapy according to CAP scheme are obtained.

**Keywords: cancer ovarian, polychemotherapy, cytokines**

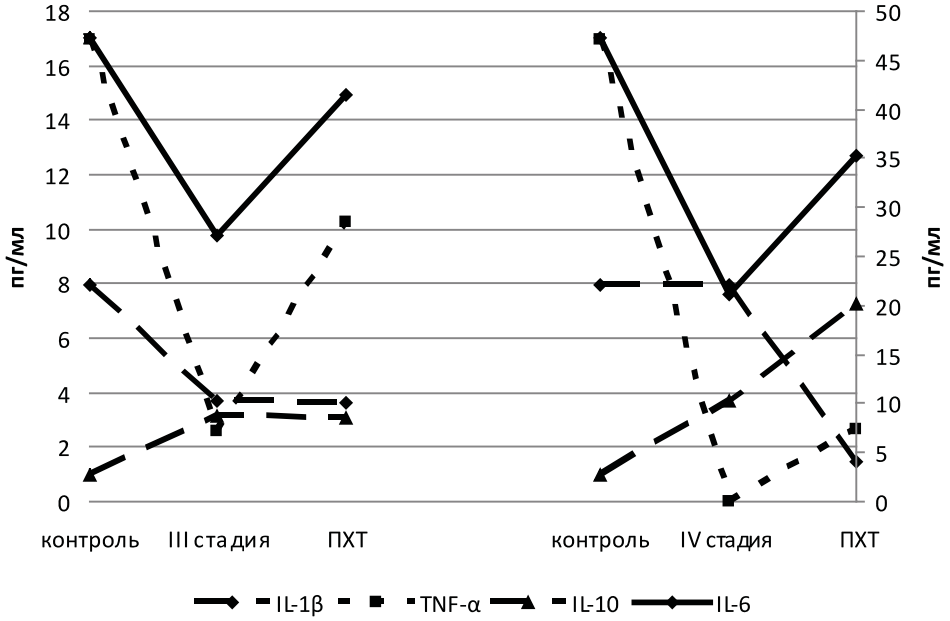
Рак яичников (РЯ) называют самым смертоносным гинекологическим раком в развитых странах [6]. Летальность на первом году после установления диагноза составляет 35% [10]. Ключевую роль в лечении РЯ играет химиотерапия. При этом комбинированная химиотерапия (ПХТ) на основе препаратов платины и таксанов позволяет получить до 75% положительного ответа [4]. В неоплазме обнаружены практически все известные на сегодня молекулы, участвующие в обработке регуляторных сигналов цитокинов. По данным литературы [1], существует баланс между уровнем про-, и противовоспалительных цитокинов в периферической крови, основными продуцентами которых являются иммунокомпетентные клетки. В организме-опухоленосителе в периферическом кровотоке появляются цитокины, продуцируемые клетками опухоли и её микроокружения, которые могут изменять продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками. В частности, показана продукция клетками крови цитокинов с проопухолевым действием, коррелирующая с тяжестью опухолевой прогрессии [12].

**Целью исследования** была оценка уровня цитокинов в сыворотке крови при распространенном РЯ и на фоне полихимиотерапии.

Обследуемая группа состояла из 75 первичных больных РЯ на III–IV стадиях по FIGO, подвергавшихся обследованию в гинекологическом отделении Ульяновского областного клинического онкологического диспансера, получивших ПХТ по схеме CAP. Подбор пациенток проводили по строго определенным критериям: возраст 28–45 лет (включительно); отсутствие острых воспалительных инфекционных и неинфекционных заболеваний; отсутствие в анамнезе хирургических вмешательств давностью менее года (включая стоматологические).

В сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом через 3 дня после 1-го курса ПХТ определяли уровень IL-1β, 6, 10 и TNF-α с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест-Волга» (г. Н.Новгород). Контрольную группу составили практически здоровые женщины ($n$ = 25) в возрасте 30–45 лет. Для выявления различий между данными, полученными при обследовании больных РЯ и контрольной группы, применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Stata 6.0). Статистически достоверными считались данные при $p \leq 0,05$.

IL-1β-провоспалительный цитокин, локальная продукция которого может играть существенную роль в устойчивости опухоли к цитостатикам. Способностью продуцировать IL-1β обладает ряд опухолевых клеток, в связи с чем полагают, что его продукция может способствовать пролиферации неоплазмы. IL-1β может определять опухолевый рост, метастазирование и ангиогенез за счет влияния на выработку матриксных металлопротеиназ, ростовых факторов и молекул адгезии [11]. В результате проведенных исследований установлено, что уровень IL-1β значимо снижен у больных РЯ (3,67 пг/мл (0,1–14,73) на III стадии и 1,65 пг/мл (0–3,77) на IV стадии по сравнению с контролем (7,98 пг/мл (1,69–12,71)). После ПХТ уровень IL-1β у больных РЯ значимо не изменился (рисунок).




*Изменение уровня цитокинов в сыворотке крови больных РЯ после ПХТ*

Данные литературы о динамике уровня TNF-α в сыворотке крови при прогрессировании злокачественной опухоли варьирует в зависимости от её биологического портрета от категорического утверждения, что при прогрессировании онкологических заболеваний имеет место ранний и устойчивый прирост концентрации TNF-α [8] до описания экспериментальных данных о снижении продукции TNF-α при прогрессировании злокачественной опухоли [9]. Установлено, что TNF-α является единственным цитокином, обладающим прямым цитотоксическим эффектом в отношении опухолевых клеток [2]. В ряде случаев повышение концентрации TNF-α приводит к снижению противоопухолевого эффекта. В результате наших исследований были получены данные о том, что TNF-α был снижен на III стадии РЯ (рисунок) и был равен 0 на IV стадии РЯ против 16,95 пг/мл (5,92–25,59) в контроле. После 1-го курса ПХТ уровень TNF-α возрастает до 10,23 пг/мл (0–43,34) на III стадии и 2,66 пг/мл (0–7,39) на IV стадии РЯ.

IL-6 – плейотропный цитокин, играющий центральную роль в торможении опухолевого процесса. IL-6 является мощным провоспалительным цитокином, как и IL-1 и TNF-α, но продуцируется несколько позже последних, ингибируя их образование и, как полагают, относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции. Клетки опухолей различных экс-

периментальных линий способны продуцировать IL-6 и экспрессировать его рецепторы. Имеются данные о способности IL-6 потенцировать рост клеток миеломы. Предполагается, что IL-6 имеет решающее значение как фактор роста миелом, поскольку индуцирует пролиферацию клеток миеломы, несущих рецепторы к IL-6. Рост миеломных клеток ингибируется антителами к IL-6. Известно, что IL-6 стимулирует рост ряда экспериментальных опухолей: рака шейки матки, почки, толстой кишки, молочной и предстательной желёз. Имеющиеся литературные данные указывают, что при большинстве злокачественных новообразований выявляется увеличение уровня экспрессии IL-6, что сопровождается неблагоприятным клиническим течением заболевания. Влияние IL-6 на опухолевую прогрессию может осуществляться по следующим направлениям: экспрессия IL-6 в опухолях, возникающих из клеток, в норме не продуцирующих IL-6; и приобретение зависимости роста опухоли от IL-6 по мере опухолевой прогрессии (отсутствие чувствительности) [3].

По нашим данным (рисунок) его уровень снижается при РЯ до 27,2 пг/мл (2,23–79,82) на III стадии и 21,1 пг/мл (6,08–29,8) на IV стадии против 47,23 (21,69–95,62) пг/мл в контрольной группе. После ПХТ уровень IL-6 повышается до значений: 41,4 пг/мл (4,02–118,88) на III стадии и 35,35 пг/мл (18,02–46,97) на IV стадии РЯ.

IL-10 является иммуномодулятором широкого спектра действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом: подавляет пролиферацию и активность Т-клеток, продукцию синтеза ряда цитокинов, развитие гиперчувствительности замедленного типа, снижает активность макрофагов и моноцитов и в то же время IL-10 стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и синтез IgM и IgA, выработку антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса и является фактором роста тучных клеток [7]. Различные опухолевые клетки способны продуцировать IL-10, при этом отмечается негативная роль IL-10 для организма. В сыворотке крови онкологических больных отмечается повышение уровня IL-10, что сочетается со снижением активности Т-лимфоцитов, уменьшением экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса. Однако в последнее время появились данные о том, что эффект IL-10 в отношении опухолевого роста не столь однозначен: так, показано ингибирующее действие IL-10 – продуцирующих опухолевых клеток человека у иммуносупрессивных мышей. Предполагается, что эффект зависит от состояния иммунокомпетентных клеток [5]. В результате наших исследований (рисунок) установлено, что уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке больных повышается: 8,78 пг/мл (0–18,80) на III стадии и 10,19 пг/мл (0–30,58) на IV стадии РЯ против 2,62 пг/мл (0,45–5,26) в контроле. После ПХТ на III стадии уровень IL-10 не изменяется, а на IV повышается в 2 раза до 20,11 пг/мл (6,92–31,48).

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α после 1-го курса ПХТ по схеме САР.

Работа поддержана гос. заданием МИНОБРНАУКИ России.

**Список литературы**

1. Соснина А.В. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований / Соснина А.В., Великая Н.В., Аутеншлюс А.И. – Новосибирск: Вектор-Бест, 2013. – С. 44.

2. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. – 2007. – Т.8, № 4. – С. 211–218.

3. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 4–7.

4. Чебнер Б.Э. Алкилирующие средства и производные платины // Чебнер Б.Э., Линч Т.Д., Лонго Д.Л. Руководство по онкологии / пер. с англ.; под ред. В.А. Хайленко. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 517–531.

5. Alvero A.B. Distinct subpopulations of epithelial ovarian cancer cells can differentially induce macrophages and T regulatory cells toward a pro-tumor phenotype. / A.B. Alvero, M.K. Montagna, V. Craveiro, L. Liu, G. Mor //Am J Reprod Immunol. – 2012. – Vol. 67, № 3. – P. 256–65.

6. Chen C. Leptin stimulates ovarian cancer cell growth and inhibits apoptosis by increasing cyclin D1 and Mcl-1 expression via the activation of the MEK/ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways./ C. Chen, Y.C.Chang, M.S.Lan, M.Breslin // Int J Oncol. – 2013. – Vol. 42. – № 3. P. 1113–9.

7. Dobrzanski M.J. Immunotherapy with IL-10- and IFN-γ-producing CD4 effector cells modulate «Natural» and «Inducible» CD4 TReg cell subpopulation levels: observations in four cases of patients with ovarian cancer. / M.J. Dobrzanski, K.A. Rewers-Felkins, K.A. Samad, I.S. Quinlin, C.A. Phillips, W. Robinson, D.J. Dobrzanski, S.E. Wright // Cancer Immunol Immunother. – 2012. – Vol.61. – № 6. – P. 839–854.

8. Ma R.Q. Expression and significance of tumor necrosis factor receptor associated protein 1 in epithelial ovarian cancer / R.Q. Ma, H.Y. Cheng, X.Ye, J. Chen, H. Cui, L.H. Wei, X.H. Chang // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2014. – Vol. 46, № 1. – P. 120–124.

9. Shiels M.S. Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer. / M.S. Shiels, R.M. Pfeiffer, A. Hildesheim, E.A. Engels et al. // J Natl Cancer Inst. – 2013. – Vol. 105. – № 24. – P. 1871–80.

10. Siegel R, Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. // CA Cancer J Clin. 2012. – Vol. 62. – № 1. – P. 10–29.

11. Streicher K.L. Ethier Activation of a nuclear factor kappaB/interleukin-1 positive feedback loop by amphiregulin in human breast cancer cells. / K.L. Streicher, N.E. Willmarth, J. Garcia, J.L. Boerner, T.G. Dewey // Mol Cancer Res. – 2007. – Vol. 5, № 8. – P. 847–61.

12. Zou W. Immunosupressive networks in the tumor invironment and their therapeutic relevance // Nat. Rev. Cancer. – 2005. – Vol.5. – P. 263–274.

## References

1. Sosnina A.V. Rol cytokines in pathogenesis malignant new growths / Sosnina A.V. Great N.V., Autenshlyus A.I. Novosibirsk: Vektor-Best, 2013. pp. 44.

2. Teletayeva of G. M. Cytokines and antineoplastic immunity // Practical oncology. 2007. Vol.8, no. 4. pp. 211–218.

3. Freydlin I.S. Parakrinnye and autokrinny mechanisms of cytokines immunoregulation // Immunology. 2001. no. 5. pp. 4–7.

4. Chebner B.E. Alkiliruyushchiye of means and derivative platinum // Chebner B.E. Lynch T.D., Longo D.L. Instruction of the oncology / Lane with English; Under the editorship of V.A. Haylenko. M.: Medical press inform, 2011. pp. 517–531.

5. Alvero A.B. Distinct subpopulations of epithelial ovarian cancer cells can differentially induce macrophages and T regulatory cells toward a pro-tumor phenotype. / A.B. Alvero, M.K. Montagna, V. Craveiro, L. Liu, G. Mor // Am J Reprod Immunol. 2012. Vol.67, no. 3. pp. 256–65.

6. Chen C. Leptin stimulates ovarian cancer cell growth and inhibits apoptosis by increasing cyclin D1 and Mcl-1 expression via the activation of the MEK/ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways / C. Chen, Y.C. Chang, M.S. Lan, M. Breslin // Int J Oncol. 2013. Vol. 42. no. 3. pp. 1113–9.

7. Dobrzanski M.J. Immunotherapy with IL-10- and IFN-γ-producing CD4 effector cells modulate «Natural» and «Inducible» CD4 TReg cell subpopulation levels: observations in four cases of patients with ovarian cancer. / M.J. Dobrzanski, K.A. Rewers-Felkins, K.A. Samad, I.S. Quinlin, C.A. Phillips, W. Robinson, D.J. Dobrzanski, S.E. Wright // Cancer Immunol Immunother. 2012. Vol. 61. no. 6. pp. 839–854.

8. Ma R.Q. Expression and significance of tumor necrosis factor receptor associated protein 1 in epithelial ovarian cancer / R.Q. Ma, H.Y.Cheng, X.Ye, J.Chen, H.Cui, L.H.Wei, X.H. Chang // Beijing Da Xue Xue Bao. 2014. Vol.46, no. 1. pp. 120–124.

9. Shiels M.S. Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer. / M.S. Shiels, R.M. Pfeiffer, A. Hildesheim, E.A. Engels et al. // J Natl Cancer Inst. 2013 Vol. 105. no. 24. pp. 1871–80.

10. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. // CA Cancer J Clin. 2012. Vol. 62. no. 1. pp. 10–29.

11. Streicher K.L. Ethier Activation of a nuclear factor kappaB/interleukin-1 positive feedback loop by amphiregulin in human breast cancer cells. / K.L. Streicher, N.E.Willmarth, J.Garcia, J.L.Boerner, T.G.Dewey, S.P. // Mol Cancer Res. 2007. Vol.5, № 8. pp. 847–61.

12. Zou W. Immunosupressive networks in the tumor invironment and their therapeutic relevance // Nat.Rev.Cancer. 2005. Vol.5. pp. 263–274.

**Рецензенты:**

Родионов В.В., д.м.н., профессор, заведующий II хирургическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», врач высшей квалификационной категории, г. Ульяновск;

Песков А.Б., д.м.н., профессор, декан постдипломного медицинского и фармацевтического образования, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 21.03.2014.

УДК 616.9:616-053.1.3

# ФОРМИРОВАНИЕ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

**Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А.**

*ГБО ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: stgmu.ru*

ЦМВ инфицировано 0,4–3,5% всех новорожденных. Вирус обладает высоким тератогенным потенциалом, вызывая формирование врожденных пороков развития. Целью исследования явилось изучение пороков развития у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Обследовано 127 детей с ВЦМВИ в возрасте 0–3 лет. Установлено, что в структуре ВПР преобладают аномалии развития ЦНС с формированием окклюзионной внутренней (18,9%) и смешанной (20,5%) гидроцефалии, микроцефалии (12,6%), полной или частичной атрофии ДЗН (14,2%), нейросенсорной тугоухости (1,6%). Пороки развития внутренних органов у детей с ВЦМВИ составляют 39,4%, в том числе пороки сердца – 13,4%, костно-хрящевой ткани – 7,9%, мочеполовой системы – 7,1%, желудочно-кишечного тракта – 11,0%. Летальный исход наступает у 61,4% детей с ВПР на фоне ВЦМВИ. У выживших детей определяются инвалидизирующие последствия перенесенного процесса в виде окклюзионной внутренней (18,4%) и смешанной (26,5%) гидроцефалии, микроцефалии (18,4%), ДЦП (26,5%), эписиндрома (12,2%), атрофии зрительного нерва (14,3%), нейро-сенсорной тугоухости (4,1%), ВПС (6,1%), пороков развития мочеполовой (8,2%) и костно-суставной системы (6,1%).

**Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, пороки развития, резидуальные последствия**

# FORMATION MALFORMATIONS IN CHILDREN WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

**Barycheva L.Y., Golubeva M.V., Kabulova M.A.**

*GBOU VPO «Stavropol state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Stavropol, e-mail: stgmu.ru*

CMV infected 0,4–3,5% of all newborns. The virus has a high potential teratogen, causing the formation of congenital malformations. Aim of this study was to investigate the malformations in children with congenital cytomegalovirus infection. We examined 127 children with CMVI aged 0–3. Found that the structure of congenital malformations is dominated by abnormal development of the CNS with the formation of occlusive internal (18,9%) and mixed (20,5%), hydrocephalus, microcephaly (12,6%), complete or partial atrophy of the optic nerve head (14,2%), neuro- sensory hearing loss (1,6%). Malformations of internal organs make up 39,4%, including heart disease – 13,4%, bone and cartilage – 7,9%, urogenital system – 7,1%, gastrointestinal tract – 11,0%. Fatal outcome occurs in 61,4% of children with malformations on CMV background. Surviving children are determined by disabling the traumas of the process in the form of internal occlusion (18,4%) and mixed (26,5%), hydrocephalus, microcephaly (18,4%), cerebral palsy (26,5%), episindroma (12,2%), optic atrophy (14,3%), neuro-sensory hearing loss (4,1%), CHD (6,1%), genitourinary malformations (8,2%) and bone and joint system (6,1%).

**Keywords: congenital cytomegalovirus infection, malformations, residual outcomes**

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ) является одной из самых распространенных в структуре внутриутробных инфекций и встречается у 0,4–3,5% новорожденных в мире [1, 6, 7, 9, 10]. Заболевание может протекать как бессимптомно, так и в тяжелой форме с 10–30% летальностью [1, 7, 11, 13]. Наиболее частыми последствиями у выживших являются умственная отсталость, судороги, детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития и речи, трудности в обучении, атрофия зрительного нерва [1, 2, 3, 8, 10].

Субклинические формы также не проходят бесследно, спустя годы у 10–25% инфицированных детей формируются отсроченные неврологические последствия в виде нейросенсорной тугоухости, нарушения зрения и интеллектуального дефицита [7, 11, 13].

Вирус цитомегалии обладает высоким тератогенным потенциалом [9, 11], вызывая структурные изменения в коре головного мозга и задержку миелинизации белого вещества [4, 5]. Корковые пороки характеризуются развитием шизэнцефалии, лисэнцефалии, пахигирии, полимикрогирии, корковой дисплазии и гетеротопии. Изменения в белом веществе подвергаются морфологическим изменениям в течение первых двух лет жизни, приводя к атрофии мозга [4].

Существуют исследования о формировании при ВЦМВИ и других аномалий развития – пороков сердца, почек, костно-суставной системы и желудочно-кишечного тракта [9, 12].

**Цель исследования:** характеристика пороков развития у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией.

## Материалы и методы исследования

Основу работы составил ретроспективный анализ результатов наблюдения 127 детей раннего возраста с клинически манифестными формами врожденной цитомегаловирусной инфекции,

диагностированными в Ставропольском крае за период с 1992 по 2012 гг.

Обследование детей и наблюдение за ними проводились на базе инфекционного отделения новорожденных, неврологического, реанимационного отделений ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», 2 детского и реанимационного отделений ГБУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», инфекционных и реанимационных отделений ЦРБ Ставропольского края. В работе использован архивный материал КДКБ, ККИБ, патологоанатомического отделения КДКБ г. Ставрополя.

Для диагностики ВЦМВИ использовался комплекс серологических и молекулярно-биологических методов с определением специфических IgM и IgG с индексом авидности к ЦМВ методом ИФА у матерей и детей в парных сыворотках. Обнаружение ДНК ЦМВ в крови осуществляли методом ПЦР. Стойкое выявление IgG к ЦМВ при динамическом наблюдении в течение года отмечалось у 74% детей, IgM ЦМВ – у 7,1%, ДНК ЦМВ в крови – у 48,0% детей. В 22,8% случаев диагноз ВЦМВИ верифицирован только после смерти по данным патоморфологического исследования. Для статистического анализа данных использовался пакет программ «Attestat 10.5.1». При оценке различий качественных признаков использовался критерий $\chi^2$.

## Результаты исследования и их обсуждение

По данным архивного материала ГБУЗ СК ДККБ и ГБУЗ ККИБ г. Ставрополя в период с 1992 по 2012 г. врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) диагностирована у 308 детей. Пороки развития верифицированы у 41,2% (127) детей, которые и были включены в настоящее исследование. В 80,3% (102) случаев аномалии развития диагностированы в возрасте 0–3 месяца, в 19,7% (25) – к концу 1-го года жизни.

У 81,1% (103) детей отмечалась генерализованная форма инфекции, у 18,9% (24) детей – церебральная.

26,0% детей родились недоношенными, 22,8% – с задержкой внутриутробного развития плода. Количество преждевременных родов при генерализованной форме составило 30,1%, при церебральной – 12,5%. У 70,1% детей состояние расценивалось как тяжелое с первых часов или дней жизни. У 29,9% заболевание манифестировало со 2-4 недели жизни.

У детей с церебральной формой ВЦМВИ поражение ЦНС с рождения характеризовалось неспецифической клинической симптоматикой – угнетением ЦНС (58,3%), признаками гипертензионно-гидроцефального (54,2%) и судорожного (20,8%) синдромов. К 1,5–2 месяцам отмечалось нарастание патологических неврологических симптомов – учащение судорог (37,5%), пирамидных расстройств (66,7%), очаговой симптоматики в виде нистагма (16,7%), асимметрии мимической мускулатуры (16,7%), косоглазия (20,8%), псевдобульбарного синдрома (8,3%). Развитие менингоэнцефалита с формированием менингеального синдрома отмечалось у 12,5% детей.

У 33,3% энцефалит приобрел волнообразное течение с периодами обострения в 4–6 (16,7%) и 7–12 месяцев (20,8%). Наблюдалось постепенное нарастание симптомов интоксикации, различные нарушения уровня сознания – от заторможенности до сопора. Через 10–14 дней после начала обострения выявлялась очаговая симптоматика в виде пароксизмов горизонтального нистагма, нарушений со стороны глазодвигательного нерва, появления симптома Грефе.

При проведении люмбальной пункции ликвор вытекал под давлением, при лабораторном исследовании выявлялся нормальный или невысокий цитоз до 16–20 клеток в 1 мкл лимфоцитарного характера, умеренное повышение белка до 0,52 г/л.

При ультразвуковом исследовании к 3–6 месяцам жизни выявлялись кистовидные структуры (37,5%), расположенные перивентрикулярно, атрофические изменения (20,8%), преимущественно в лобно-теменной области, признаки расширения желудочковой системы мозга, петрификаты (79,2%).

У детей с генерализованной формой ЦМВИ в дебюте заболевания преобладающей являлась общемозговая симптоматика. У 26,2% детей развивались судороги, у 68,0% – угнетение ЦНС, у 57,3% – явления гипертензионно-гидроцефального синдрома, у 5,8% – вегето-висцеральных нарушений. В возрасте 1–3 месяцев окклюзионная внутренняя гидроцефалия диагностирована у 5,8% детей, наружная и внутренняя – у 8,7% детей.

В 32,0% случаев подтверждался текущий энцефалит с длительными очаговыми и двигательными нарушениями. Очаговые изменения характеризовались стволовыми расстройствами в виде нистагма (19,4%), сходящегося косоглазия (9,7%), асимметрии мимической мускулатуры (8,7%), псевдобульбарных нарушений (6,8%), легкой девиации языка (4,9%). Пирамидные нарушения выявлялись у 15,5% детей, экстрапирамидные – у 2,9%. В 3,9% случаев у крайне тяжелых детей имели место расстройства глотания, сосания, дыхательные нарушения.

Геморрагические проявления в виде кровоизлияний в склеру, точечных петехий на лице, туловище, конечностях имели место у 13,6% детей. Показатели тромбоцитов снижались до $50–100 \cdot 10^9$/л.

Специфическое поражение органов дыхания с развитием цитомегаловирусной пневмонии отмечено у 48,8% детей. В значительном проценте случаев отмечалось быстрое

развитие пневмонического процесса с нарастанием одышки, появлением апноэ, прогрессирующей дыхательной недостаточности. При рентгенографическом исследовании обнаруживалось двустороннее поражение в виде сегментарных затемнений и выраженный отечно-интерстициальный компонент.

В 19,7 % случаев у детей диагностирован кардит, в 19,4 % – токсическая кардиопатия. Клинические признаки нефрита регистрировались в 13,4 % случаев. В моче определялось увеличение белка свыше 0,33 г/л, цилиндрурия.

Специфический гепатит диагностирован у 26,0 % детей с ВЦМВИ. Цитолитический синдром характеризовался умеренной гипертрансфераземией (в 2–3 раза выше нормы). Гепатомегалия отмечена у 56,7 % детей, спленомегалия – у 14,2 %.

Явления энтероколита наблюдались в 16,5 % случаев. Дефицит веса регистрировался у 18,1 % детей, в том числе гипотрофия первой (3,1 %), второй (7,1 %) и третьей (6,3 %) степени.

Наиболее распространенными в структуре ВПР оказались пороки развития центральной нервной системы – 52,0 %, $p < 0,05$. При сравнительной характеристике в зависимости от формы заболевания аномалии ЦНС чаще формировались при церебральной форме ВЦМВИ, в том числе окклюзионная внутренняя гидроцефалия, микроцефалия, пороки развития глаз, нейросенсорная тугоухость (таблица).

Пороки развития у детей с ВЦМВИ

| | Генерализованная форма ВЦМВИ ($n$ = 103) | Церебральная форма ВЦМВИ ($n$ = 24) | Общая группа ($n$ = 127) |
|---|---|---|---|
| Пороки развития ЦНС | 40,8 % | 100 %* | 52,0 % |
| Окклюзионная внутренняя гидроцефалия | 14,6 % | 37,5 %* | 18,9 % |
| Смешанная гидроцефалия | 18,4 % | 29,2 % | 20,5 % |
| Микроцефалия | 7,8 % | 33,3 %* | 12,6 % |
| Пороки развития глаз | 12,6 % | 62,5 %* | 16,5 % |
| Колобома радужной оболочки и сетчатки | – | 8,3 %* | 1,6 % |
| Катаракта одного или обоих глаз | – | 4,2 % | 0,8 % |
| Полная или частичная атрофия ДЗН | 12,6 % | 50,0 %* | 14,2 % |
| Пороки развития органа слуха | 1,0 % | 16,7 %* | 3,9 % |
| Нейросенсорная тугоухость | 1,0 % | 16,7 %* | 3,9 % |
| Аномалии костно-хрящевой ткани | 8,7 % | 4,2 % | 7,9 % |
| Платиспондилия | 1,0 % | – | 0,8 % |
| Полидактилия | 3,9 % | – | 3,1 % |
| Аплазия пястных костей | 1,0 % | – | 0,8 % |
| Аплазия фаланг пальцев | 1,0 % | – | 0,8 % |
| Неправильный рост пальцев | 1,0 % | – | 0,8 % |
| Двусторонняя косолапость | – | 4,2 % | 0,8 % |
| Микрогнатия | 1,0 % | - | 0,8 % |
| Врожденные пороки сердца | 15,5 % | 4,2 % | 13,4 % |
| Дефект межжелудочковой перегородки | 2,9 % | - | 2,4 % |
| Дефект межпредсердной перегородки | 7,8 % | 4,2 % | 7,1 % |
| Открытый артериальный проток | 0,9 % | | 0,9 % |
| Фиброэластоз | 3,9 % | | 3,1 % |
| Врожденные пороки ЖКТ | 13,6 % | – | 11,0 % |
| Атрезия пищевода | 5,8 % | – | 4,7 % |
| Аноректальная атрезия | 4,9 % | – | 3,9 % |
| Гастрошизис | 2,9 % | – | 2,4 % |
| Аномалии мочеполовой системы | 8,7 % | | 7,1 % |
| Удвоение почек | 1,0 % | – | 0,8 % |
| Гипоспадия | 2,9 % | – | 2,4 % |
| Гипогонадизм | 3,9 % | – | 3,1 % |
| Отсутствие почки | 1,0 % | – | 0,8 % |

Примечание. *– $p < 0,05$, достоверность различий показателей при генерализованной и церебральной формах ВЦМВИ (критерий $\chi^2$).

Пороки развития внутренних органов отмечались у 39,4% детей, чаще встречались при генерализованной форме ВЦМВИ – 46,5%, чем при церебральной – 8,4%, $p < 0,05$.

Пороки развития костно-хрящевой ткани определялись у 7,9% детей, только с генерализованной формой ВЦМВИ в виде платиспондилии (0,8%), полидактилии (3,1%), аплазии фаланг пальцев (0,8%), их неправильного роста (0,8%).

Врожденные пороки сердца до 3-х месяцев диагностированы у 13,4% детей с ВЦМВИ, в 15,5% случаев при генерализованной форме и в 4,2% – при церебральной. Дефект межпредсердной перегородки в структуре ВПС составил 7,1%, дефект межжелудочковой перегородки – 2,4%, открытый артериальный проток – 0,9%, фиброэластоз – 3,1%.

Врожденные пороки желудочно-кишечного тракта в структуре ВПР при ВЦМВИ встречались в 11,0% случаев, диагностировались только при генерализованной форме инфекции. У 4,7% детей верифицирована атрезия пищевода, в 3,9% – аноректальная атрезия, в 2,4% – гастрошизис.

У 10 из 14 детей (71,4%), оперированных по поводу врожденных пороков ЖКТ, возникли послеоперационные осложнения в виде разлитого серозно-фибринозного или гнойно-фибринозного перитонита, сепсиса, бактериальной пневмонии, что явилось причиной летального исхода.

Аномалии мочеполовой системы установлены у 7,1% детей в виде удвоения почек (0,8%), гипоспадии (2,4%), гипогонадизма (3,1%), отсутствия правой/левой почки (0,8%).

В 61,4% случаев состояние детей с ВЦМВИ прогрессивно ухудшалось с развитием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности (51,2%), ДВС-синдрома (33,1%), отека-набухания головного мозга (37,8%), полиорганной недостаточности (12,6%), токсикодистрофического состояния (7,1%).

В группе с генерализованной формой ВЦМВИ умерло 73,8% детей, с церебральной формой – 8,3% детей. Количество умерших детей на первом месяце жизни составило – 37,0% (47), в 1–3 мес. – 18,1% (23), в 4–6 мес. – 4,7% (6), в 7–12 мес. – 1,6% (2).

При катамнестическом наблюдении у 49 выживших детей с ВЦМВИ ведущими в клинической картине являлись патологические изменения со стороны ЦНС.

К году жизни окклюзионная внутренняя гидроцефалия в структуре пороков составила 18,4%, смешанная – 26,5%.

Микроцефалия в исходе ВЦМВИ отмечалась – в 18,4% случаев. У инфицированных детей отмечалась задержка роста головы, экзофтальм, преобладание лицевой части черепа над мозговой, раннее синостозирование черепных швов. При рентгенографическом исследовании черепа выявлялись признаки микроцефалии и смешанной гидроцефалии с уменьшением размеров черепа, расширением желудочков и субарахноидального пространства.

В 7 из 49 случаев (14,3%) регистрировалась частичная атрофия зрительного нерва, в 8,2% – частичная слепота, в 8,2% – нейросенсорная тугоухость.

В 6,1% случаев дети находились на диспансерном наблюдении у кардиолога после оперативного лечения ВПС, в 8,2% – у нефролога/уролога по поводу удвоения (0,8%) или отсутствия почки (0,8%), после оперативного лечения гипоспадии (0,8%), гипогонадизма (0,8%), в 6,1% – у ортопеда по поводу аномалий костно-суставной системы.

При динамическом наблюдении 49 выживших детей с ВПР в возрасте 1–3 лет у 100% детей отмечались явления внутричерепной гипертензии.

Очаговая симптоматика характеризовалась проявлениями нистагма (14,3%), косоглазия (16,3%), асимметрии мимической мускулатуры (8,2%).

Двигательные нарушения по типу пирамидной недостаточности обнаруживались у 61,2% детей, ДЦП сформировался в 26,5% случаев.

Судороги регистрировались у 14,3% детей, эписиндром развился у 12,2% детей.

У 18,4% детей с микроцефалией выявлялись экстрапирамидные нарушения в виде моторной неловкости, шаткости походки, нарушения координации движений. Отмечались нарушения в выполнении координационных проб.

Задержка речевого и психомоторного развития отмечена у 89,8% детей, легкой (22,4%), умеренной (44,9%) и тяжелой (22,5%) степени. В 16,3% случаев регистрировался церебрастенический синдром, в 4,1% – имбецильность.

## Заключение

Пороки развития формируются у 41,2% детей с врожденной ЦМВИ. В структуре ВПР преобладают аномалии развития ЦНС с формированием окклюзионной внутренней (18,9%) и смешанной (20,5%) гидроцефалии, микроцефалии (12,6%), полной или частичной атрофии ДЗН (14,2%), нейросенсорной тугоухости (3,9%). Пороки развития внутренних органов составляют 39,4%, в том числе пороки сердца – 13,4%, костно-хрящевой ткани – 7,9%, мочеполовой системы – 7,1%, желудочно-кишечного тракта – 11,0%. Аномалии развития внутренних

органов чаще формируются при генерализованной форме инфекции, центральной нервной системы – при церебральной форме ВЦМВИ.

Летальный исход наступает у 61,4% детей с ВПР на фоне ВЦМВИ. У выживших детей определяются инвалидизирующие последствия перенесенного процесса в виде окклюзионной внутренней (18,4%) и смешанной (26,5%) гидроцефалии, микроцефалии (18,4%), ДЦП (26,5%), эписиндрома (12,2%), атрофии зрительного нерва (14,3%), нейросенсорной тугоухости (8,2%), ВПС (6,1%), пороков развития мочеполового тракта (8,2%) и костно-суставной системы (6,1%).

Родители пациентов подписывали информированное согласие на участие в исследованиях. Конфликт интересов, связанных с рукописью, отсутствует.

### Список литературы

1. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю.В. Лобзин и др. // Журнал инфектологии. – 2010, Т.2. – № 2. – С. 14–24.

2. Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Огузова Э.Ю. Роль врожденной цитомегаловирусной инфекции в нарушении механизмов иммунной адаптации // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2008. – № 3 (11). – С. 15–19.

3. Орехов К.В., Барычева Л.Ю. Формирование системы иммунитета у детей с врожденными инфекциями. – Ставрополь, 2006. – 130 с.

4. Cheeran M.C.J., Lokensgard J.R., Schleiss M.R. Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention // Clin. Microbiol Rev. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 99–126.

5. Congenital cytomegalovirus infection and cortical/subcortical malformations / I. Pascual-Castroviejo [et al.] // Neurologia. – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 336–342.

6. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives / D. Buonsenso [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2012. – Vol 16, № 7. – P. 919–935.

7. Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection in High Risk Neonates / E.A.E Albanna [et al.] // Mediterr J Hematol Infect Dis. – 2013. – № 5 (1). Available et: http: // www.mijhid.org/article/wiew/File/11635/pdf (accessed 10 July 2013).

8. Griffiths P.D., Walter S. Cytomegalovirus / Curr. Opin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 18, № 3. – P. 241–245.

9. Intrauterine Infections and Birth Defects / I.Y. Zheng [et al.] // Biomedical and environmental sciences. – 2004. – № 17. – P. 476–491.

10. Lombardi G., Garofoli F., Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2010. – № 3 – P. 45–48.

11. Ornoy A., Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy // Reprod. Toxicol. – 2006. – Vol. 21. – P. 399–409.

12. Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus / S. Chen [et al.] // World J of Pediatr. – 2008. – № 2. – P. 123–126.

13. Shan R., Wang X., Fu P. Growth and Development of Infants with Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection // Yonsei Med. J. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 667–671.

### References

1. Lobzin Yu.V., Vasil'ev V.V., Skripchenko N.V., Ivanova V.V., Babachenko I.V. Tekhova I.G. Actual aspects of congenital infections in Russia. Journal Infektologii. 2010, T.2, no. 2, pp. 14–24.

2. Golubeva M.V., Barycheva L.Yu., Oguzova E.Yu. Role of a congenital tsitomegalovirusny infection in violation of mechanisms of immune adaptation. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2008, no. 3(11), pp. 15–19.

3. Orehov K.V., Barycheva L.Yu. Formation of system of immunity at children with congenital infections. Stavropol, 2006, 130 p.

4. Cheeran M.C.J., Lokensgard J.R., Schleiss M.R. Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. Clin Microbiol Rev, 2009 January, Vol 22, no. 1, pp. 99–126.

5. Pascual-Castroviejo I., Pascual-Pascual S.I., Velazquez-Fragua R., Viaño L. J. Congenital cytomegalovirus infection and cortical/subcortical malformations. Neurologia., 2012 Jul-Aug, Vol. 27, no. 6, pp. 336–342.

6. Buonsenso D., Serranti D., Gargiullo L., Ceccarelli M., Ranno O., Valentini P. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. Eur Rev Med Pharmacol Sci, no 2012 Jul, Vol.16, no. 7, pp. 919–935.

7. Albanna E.A.E., El-latif R.A.S., Sharaf H.A., Gohar M.H., Ibrahim B.M. Diagnosis of Congenital Cytomee20 galovirus Infection in High Risk Neonates. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2013, no 5(1) Available et: http: // www.mijhid.org/article/wiew/File/11635/pdf (accessed 10 July 2013).

8. Griffiths PD, Walter S. Cytomegalovirus. Curr. Opin. Infect. Dis, 2005, Vol. 18, no3, pp. 241–245.

9. Zheng I.Y., Zhang T., Wang Y.F., Xu C., Chen G., Lexin R., Chen L.P., Eihu X.M., Yang Q., Song X.M., Pang L.H. Intrauterine Infections and Birth Defects. Biomedical and environmental sciences, 2004, no 17, pp. 476–491.

10. Lombardi G., Garofoli F., Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010 Oct 23, no 3, pp. 45–48.

11. Ornoy A., Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. Reprod. Toxicol, 2006, Vol. 21, pp. 399–409.

12. Shen C., Zheng S., Wang W., Xiao X-M. Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus. World J of Pediatr, 2008, no 2, pp. 123–126.

13. Shan R., Wang X., Fu P. Growth and Development of Infants with Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. Yonsei Med J, 2009 October 31, Vol. 50, no 5, pp. 667–671.

**Рецензенты:**

Федько Н.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии ГБО ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь;

Калмыкова А.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней, ГБО ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 04.01.2014.

УДК 612.111-076-056.22

# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ В ГРУППЕ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

**[1]Башук В.В., [1]Павлова Т.В., [2]Прощаев К.И., [1]Чаплыгина М.А., [3]Селиванова А.В., [3]Сырцева И.С.**

*[1]ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: marina.chaplygina.88@mail.ru;*
*[2]АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва;*
*[3]ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, e-mail: okb@bel.ru*

В статье представлены результаты исследования эритроцитов у практически здоровых людей, которое проводилось среди групп людей среднего и пожилого возраста. Исследование проводилось с помощью растровой электронной и зондовой сканирующей микроскопии. В ходе работы были получены данные об особенностях формы, размера, количества и поверхности эритроцитов у практически здоровых людей. Кроме того, были определены различия, которые наблюдались в разных возрастных группах. При этом качественные и количественные характеристики эритроцитов в группе лиц пожилого возраста имеют ряд особенностей в силу наличия инволютивных изменений и явления полиморбидности. Так, при соматических заболеваниях, ассоциированных с процессами преждевременного старения, наблюдаются изменения морфофункциональных свойств эритроцитов, которые потенциально можно рассматривать как критерий преждевременного старения.

**Ключевые слова: эритроциты, растровая электронная микроскопия**

# MORPHOLOGICAL AND MORPHOFUNCTIONAL RED BLOOD CELLS COMPRISING THE GROUP OF HEALTHY SUBJECTS

**[1]Bashuk V.V., [1]Pavlova T.V., [2]Praschayev K.I., [1]Chaplygina M.A., [3]Selivanova A.V., [3]Syrceva I.S.**

*[1]Belgorod state national research university, Belgorod, e-mail: marina.chaplygina.88@mail.ru;*
*[2]NCO «Research medical center «Gerontologiya», Moscow;*
*[3]Belgorod Regional Hospital St. Ioasafa, Belgorod, e-mail: okb@bel.ru*

The paper presents the results of a study of red blood cells in healthy subjects, which was conducted among groups of middle-aged and elderly. Research carried out by scanning electron and scanning probe microscopy. During the work, data were obtained about the features of shape, size, number and surface of red blood cells in healthy subjects. In addition, the identified differences were observed in the different age groups. In this case, the qualitative and quantitative characteristics of red blood cells in the group of elderly patients have a number of features due to the presence of involutive changes and phenomena polymorbidity. Thus, in somatic diseases associated with the processes of premature aging, there are changes of morphological and functional properties of red blood cells, which potentially can be considered as a measure of premature aging.

**Keywords: red blood cells, scanning electron microscopy**

Предупреждение преждевременного старения человека и продление активного долголетия – основная задача геронтологии как важная медицинская, медико-биологическая и медико-социальная проблема. На сегодняшний день существует твердое убеждение в том, что характеристики крови достоверно отражают процессы, происходящие в организме [1, 3].

Поиски критериев процессов преждевременного старения сердечно-сосудистой системы обусловлены устойчивой мировой тенденцией к увеличению доли лиц старшего трудоспособного возраста и особенностями демографической ситуации в РФ [2, 5].

Поиск новых методов и критериев оценки изменений сердечно-сосудистой системы, таких как биологический возраст, является актуальной задачей, позволяющей с иной точки зрения взглянуть на проблему сердечно-сосудистых заболеваний как на главный, но не единственный компонент полиморбидности [2, 3]. В современных исследованиях система кровообращения зачастую рассматривается в отрыве от системы крови, несмотря на их функциональную общность. На сегодняшний день существует твердое убеждение в том, что характеристики крови достоверно отражают процессы, происходящие в организме [1, 4]. Классификация или диагностирование того или иного заболевания по морфологическому состоянию или процентному содержанию эритроцитов той или иной формы представляет собой важную прикладную научную проблему [1, 2]. Поэтому параметры, отражающие характеристики крови, могут также выступать в качестве интегрального критерия преждевременного старения. Одной из активно тестируемых

клеточных систем в современной науке являются эритроциты. Доказано, что красные кровяные клетки вовлечены во многие патологические процессы. По мере старения пластичность эритроцитов уменьшается. Пластичность понижена также у эритроцитов с измененной формой, что встречается при врожденной патологии. Такие эритроциты в большей степени подвержены разрушению. Понижение пластичности мембраны является причиной разрушения старых и неполноценных эритроцитов в селезенке, печени и костном мозге [2, 3].

Действительно, исследованиям в области возможного использования характеристик крови при оценке биологического возраста уделялось определенное внимание, однако те критерии, которые разработаны к сегодняшнему дню, в практической деятельности не всегда применимы и отражают в основном только количественные характеристики.

**Цель исследования** – дать клинико-патогенетическое обоснование состояния эритроцитов как одного из критериев преждевременного старения.

## Материал и методы исследования

В рамках проводимой работы было обследовано 36 пациентов, которые составляли 2 группы. 1 группа – практически здоровые люди среднего возраста (возраст от 40 до 49 лет, средний возраст 44,1 ± 2,2 года); 2 группа – практически здоровые люди пожилого возраста (возраст от 60 до 69 лет, средний возраст 64,4 ± 2,3 года). Для растровой электронной микроскопии изучаемые эритроциты промывали при 37° в изотоническом растворе натрия хлорида (NaCI 0,9 %). Приготовленные образцы крови просматривали в растровом электронном микроскопе «FEI Quanta 200 3D» (Голландия), зондовую сканирующую микроскопию проводили на сканирующем зондовом микроскопе Ntegra-Aura (Компания НТ-МДТ, г. Зеленоград, Россия).

## Результаты исследования и их обсуждение

При анализе результатов проведения зондовой и электронной микроскопии эритроцитов оказалось, что у практически здоровых людей среднего возраста в абсолютном большинстве случаев (97,5 ± 0,3 %) были получены сканы клеток правильной округлой формы. При оценке структурно-функциональной характеристики эритроцитов показано, что это преимущественно дискоциты без выростов (22,0 ± 0,1 %), дискоциты с одним выростом (2,0 ± 0,3 %), реже дискоциты с гребнем (2,0 ± 0,2 %), дискоциты с множественными выростами (70,5 ± 0,3 %) и отдельные эритроциты в виде тутовой ягоды (1,0 ± 0,1 %). Первые пять классов эритроцитов обратимо деформированные, так как они способны спонтанно восстанавливать форму. И лишь отдельные клетки наблюдаются в виде сфероцитов с гладкой поверхностью, сфероцитов с шипиками на поверхности, эритроциты в виде «спущенного» мяча. Они относятся к группе необратимо деформированных или предгемолитических.

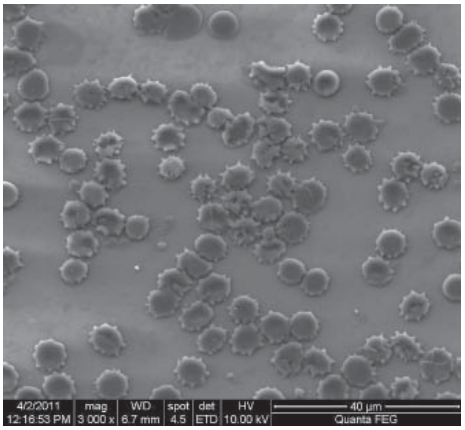
Размеры клеток составляли в среднем 6,12 ± 0,30 μm. При этом они были преимущественно в форме правильного овала. У эритроцитов с выростами на поверхности их величина составляла 672,45 ± 50,30 nm. С помощью этих отростков клетки взаимодействовали друг с другом (рис. 1).

При изучении поверхности эритроцитов с помощью зондовой микроскопии видно, что на их поверхности наблюдались поры, образующие четкий однотипный рисунок размерами порядка 0,61 ± 0,15 μm с рельефными выступами внутри.

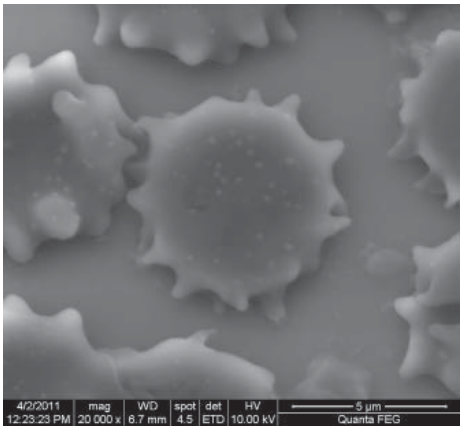
У практически здоровых людей пожилого возраста наблюдалась схожая картина. В абсолютном большинстве случаев были получены сканы клеток правильной формы (96,8 ± 0,4 % клеток от общего числа сканированных эритроцитов), в полях зрения встречались эритроциты с явлениями сладжа (2,3 ± 0,2 %) и клетки-тени (3,9 ± 0,3 % клеток) (рис. 2). При этом достоверных отличий по сравнению с параметрами эритроцитов у людей среднего возраста выявлено не было ($p > 0,05$).

При оценке структурно-функциональной характеристики мембран эритроцитов показано, что возрастало, по сравнению с группой среднего возраста, содержание дискоцитов без выростов по сравнению с дискоцитами с множественными выростами и отдельных эритроцитов в виде тутовой ягоды. Увеличивалось также содержание клеток в виде сфероцитов с гладкой поверхностью, сфероцитов с шипиками на поверхности. В полях зрения встречались эритроциты с явлениями сладжа (2,0 ± 0,2 %) и клетки-тени (3,5 ± 0,3 % клеток). Поры хорошо выражены, но различной формы.

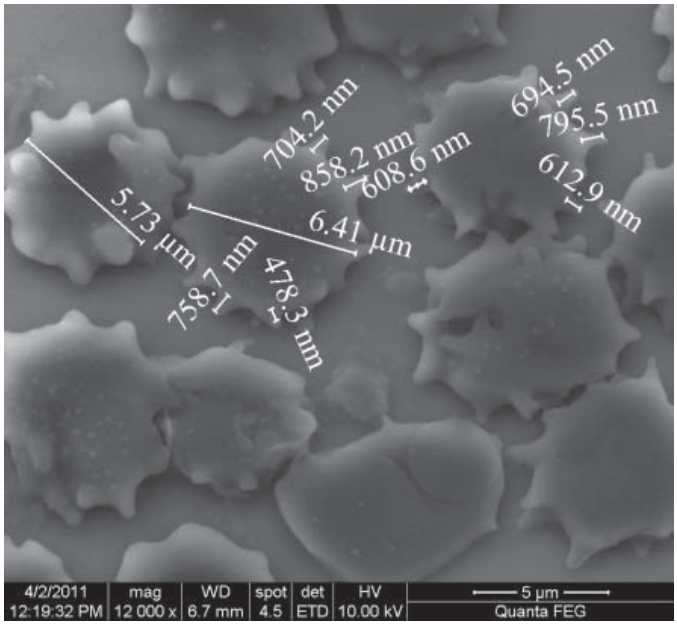
Таким образом, при соматических заболеваниях, ассоциированных с процессами преждевременного старения, наблюдаются изменения морфофункциональных свойств эритроцитов, основными из которых являются следующие: увеличение количества неправильных форм эритроцитов, количества эритроцитов с эффектом «спущенного мяча», количества клеток-теней, количества эритроцитов, вовлеченных в процессы сладжирования.




а

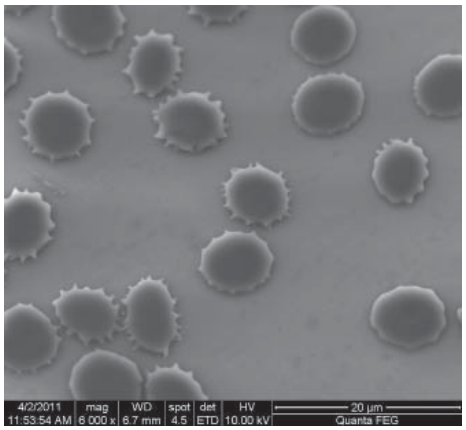



в

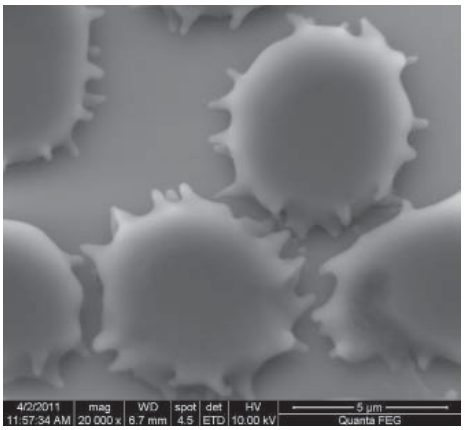



в

*Рис. 1. Эритроциты крови человека у практически здоровых людей среднего возраста. Дискоциты без выростов, дискоциты с одним выростом, дискоциты с множественными выростами. РЭМ. а – х3000, б – х20000, в – х12000*




а




б

*Рис. 2. Эритроциты крови человека у практически здоровых людей пожилого возраста. Дискоциты без выростов, дискоциты с одним выростом, дискоциты с множественными выростами. РЭМ. а – х6000, б – х1200*

## Список литературы

1. Велибекова Д.С., Соловьев Д.К., Тростников Т.В. Интраокулярное исследование хориоретинального кровотока на модели тромбоза ветви ЦВС // Инновационная офтальмология BSOS-VIII: Сборник научных статей VIII Международной научной конференции Причерноморья. (Анапа, 2010 г.). – Анапа, 2010. – С. 178–179.

2. Павлова Т.В., Позднякова Н.М., Прощаев К.И. Изменения морфофункциональных свойств эритроцитов и содержания кислорода в них у пациентов с риском преждевременного старения // Донозология 2011: тезисы 7-й Международной научной конференции. (Санкт-Петербург, 15-16 декабря, 2011г.). – СПб., 2011. – С. 446–448.

3. Павлова Т.В., Прощаев К.И., Позднякова Н.М. Кровь как потенциальный маркер биологического возраста человека: результаты пилотного проекта // Цитоморфометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты: Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции. (Москва, 2011 г.). – М., 2011. – С. 67–69.

4. Павлова Т.В. Исследование крови с помощью наноструктурных морфологических методов / Т.В. Павлова, К.И Прощаев., С.А Сумин, В.А. Петрухин, И.С. Сырцева, А.В. Селиванова, М.А. Чаплыгина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т. 141, № 22. – С. 19–23.

5. Prashchayev K., Pavlova T., Pozdnyakova N., Ilnitski A. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome // The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus. (Paris, 1–4 December, 2011). – Paris, 2011. – 42 p.

## References

1. Velibekova D.S., Solov'ev D.K., Trostnikov T.V. *Intraokuljarnoe issledovanie horioretinal'nogo krovotoka na modeli trombozavetvi CVS* (Intraocular study chorioretinal blood flow model of thrombos is bran chesCRV). Anapa, 2010, pp. 178 –179.

2. Pavlova T.V., Pozdnjakova N.M., Proshhaev K.I. *Izmenenija morfofunkcional'nyh svojstv jeritrocitov i soderzhanija kisloroda v nih u pacientov s riskom prezhdevremennogo starenija* (Changes of morphological and functional properties of red blood cell sand oxygen content in the min patients at risk of premature aging.).Saint Petersburg, 2011,pp. 446 – 448.

3. Pavlova T.V., Prashchaeu K.I., Pozdnjakova N.M. *Krov' kakpotencial'nyj marker biologicheskogo vozrasta cheloveka: rezul'taty pilotnogo proekta* (Bloodas a potential marker of biological age: results of a pilot project).Moskva, 2011, pp. 67 – 69.

4. Pavlova T.V., Prashchaev K.I., Sumin S.A, Petruhin V.A., Syrceva I.S., Selivanova A.V., Chaplygina M.A. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2012, Vol. 141, no. 22, pp. 19–23.

5. Prashchayev K., Pavlova T., Pozdnyakova N., Ilnitski A. *The possibilitieof investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome*. Paris, 2011, 42 p.

**Рецензенты:**

Ильницкий А.Н., д.м.н., доцент, зам. директора, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва;

Суворова К.Н., д.м.н., профессор-консультант Медицинского центра «Ваша клиника» ООО «БелМедИнвест», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 06.03.2014.

УДК 616.36-002.14:578.891]-08-07:616.36-008.1-074

# ЗНАЧЕНИЕ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА И ГЛУТАТИОНТРАНСФЕРАЗЫ В ОЦЕНКЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И МОНИТОРИНГЕ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

**[1]Булатова И.А., [1]Щёкотова А.П., [2]Кривцов А.В., [1]Улитина П.В., [3]Ларионова Г.Г., [1]Падучева С.В.**

*[1]ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: psmalf@.ru;*

*[2]ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, Пермь;*

*[3]ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», Пермь*

Цель исследования. Исследовать концентрацию малонового диальдегида (МДА) и активность глутатионтрансферазы (ГЛТ) в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С (ХГС), их взаимосвязи с тестами цитолиза, фиброза, регенерации гепатоцитов, полиморфизмом гена ГЛТ и оценить динамику тестов после противовирусной терапии. Материал и методы. Обследовано 96 больных ХГС и 80 здоровых доноров. В сыворотке крови исследовали уровень МДА и ГЛТ фотометрически концентрацию гиалуроновой кислоты (ГК) и альфа-фетопротеина (АФП) методом ИФА, полиморфизм гена *GSTP1* (*ile105Val)* методом ПЦР. У 35 больных оценена динамика тестов после комбинированной противовирусной терапии. Результаты. У пациентов с ХГС на фоне цитолиза гепатоцитов концентрация МДА была повышена в 3,6 раза, а активность ГЛТ в 2 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Уровень ГК и АФП более чем в 2 раза превышали показатели здоровых ($p = 0,002$ и $p < 0,001$). Между группами здоровых лиц и больных ХГС не было установлено статистически значимого отличия частот генотипов и аллелей гена *GSTP1* (*ile105Val)*. Выявлены достоверные взаимосвязи между активностью ГЛТ, концентрацией МДА, уровнем аланиновой трансаминазы, ГК, АФП. Эффективность противовирусной терапии составила 94%, при этом активность ГЛТ после курса лечения утратила отличия от группы контроля, а концентрация МДА значительно снизилась ($p < 0,001$). Заключение. Повышение концентрации МДА и активности ГЛТ ассоциированы с тяжестью поражения печени у больных ХГС, так как взаимосвязаны с лабораторными маркерами цитолиза, фиброза и регенерации гепатоцитов. При эффективной противовирусной терапии происходит значительное уменьшение интенсивности перекисного окисления липидов и нормализация активности ГЛТ.

**Ключевые слова: малоновый диальдегид, глутатионтрансфераза, гиалуроновая кислота, альфа-фетопротеин, полиморфизм гена *GSTP1*, хронический гепатит С, противовирусная терапия**

# THE SIGNIFICANCE OF MALONDIALDE AND GLUTATHIONE TRANSFERASE IN THE ASSESSMENT OF THE LIVER LESION AND THERAPY MONITORING IN CHRONIC HEPATITIS C

**[1]Bulatova I.A., [1]Schekotova A.P., [2]Kryvtsov A.V., [1]Ulitina P.V., [3]Larionova G.G., [1]Paducheva S.V.**

*[1]SBEI HPE «Perm State Medical Academy named after ac. E.A. Wagner», Health Ministry of Russia, , e-mail: psmalf@.ru;*

*[2]FBSI «Federal Research Center of Preventive Technologies of Public Health Risk Control» of Rospotrebnadzor, Perm;*

*[3]SHI «Regional Clinical Infectious Hospital», Perm*

Aim of the study was to investigate the concentration of malondialdehyde (MDA) and activity of glutathione transferase (GLT) in the serum of patients with chronic hepatitis C (CHC), their relationship with tests of cytolysis, fibrosis, regeneration of hepatocytes, GLT gene polymorphism and to estimate the dynamics of the tests after antiviral therapy. Material and methods. 96 patients with CHC and 80 healthy donors were examined. Serum levels of MDA and GLT were estimated by photometry, the concentration of hyaluronic acid (HA) and alpha-fetoprotein (AFP) were evaluated with ELISA, gene polymorphism of *GSTP1 (ile105Val)* was investigated via PCR. These tests were evaluated in 35 patients in dynamics after combined antiviral therapy. Results. MDA concentration was increased 3.6-fold, and the activity of GLT was increased 2-fold in patients with CHC on the background of hepatocyte cytolysis in comparison with the control group ($p < 0,001$ and $p < 0,001$, respectively). Level HA and AFP was more than 2 times higher than those of healthy patients ($p = 0,002$ and $p < 0,001$). Statistically significant differences between the frequencies of genotypes and alleles of the gene *GSTP1 (ile105Val)* was not found between groups of healthy subjects and patients with CHC. Significant correlation between the activity of GLT, the MDA concentration, the level of alanine transaminase, HA and AFP were revealed. Efficiency of antiviral therapy was 94%, wherein the activity of GLT after treatment lost differences from the control group, and the concentration of MDA decreased considerably ($p < 0,001$). Conclusion. Increasing concentration of MDA and GLT activity were associated with the severity of liver lesion in patients with CHC, as they are connected with laboratory markers of cytolysis, fibrosis and regeneration of hepatocytes. Significant decrease in the intensity of lipid peroxidation and normalization of GLT occurred after an effective antiviral therapy.

**Keywords: malondialdehyde, glutathione, hyaluronic acid, alpha-fetoprotein, gene polymorphism GSTP1, chronic hepatitis C, antiviral therapy**

При хронических вирусных гепатитах в развитие воспалительного процесса в печени вносит вклад активация механизмов перекисного окисления липидов (ПОЛ), негативными последствиями которого может быть стимуляция фиброгенеза и прогрессирование патологического процесса в инфицированной печени [2, 11]. Ряд исследователей при хроническом гепатите С (ХГС) и циррозах печени отмечают повышение концентрации малонового диальдегида (МДА) как интегративного показателя интенсивности ПОЛ, зависящие от степени тяжести патологического процесса и более выраженные при циррозах печени независимо от этиологии [2, 5, 7, 10]. Антиоксидантная система (АОС) определяет устойчивость гепатоцитов к действию свободных радикалов и лимитируют эффекты окислительного стресса [4]. В отношении активности ферментов АОС в литературе встречаются достаточно противоречивые сведения. Очевидно, это объясняется многокомпонентностью её структуры, многообразием применяемых методических подходов к оценке этой системы, в том числе определением активности ферментов в эритроцитах, сыворотке, плазме крови или в биоптатах печени, а также гетерогенностью обследованных по степени поражения печени. Некоторые авторы считают, что активность ферментов в эритроцитах отражает процессы, происходящие в гепатоцитах. В литературе встречаются данные о повышении активности ферментов глутатиона в эритроцитах при токсических и вирусных гепатитах [3]. Другие авторы при заболеваниях печени находили нормальной общую антиоксидантную активность в сыворотке крови [9]. В некоторых исследованиях при ХГС отмечено снижение уровня глутатиона, другие исследователи выявили повышение активности ферментов системы глутатиона в биоптатах печени при гепатите и циррозе [10]. Опубликованы данные о наличии корреляций глутатионтрансферазы (ГЛТ) при ХГС с аланиновой трансаминазой (АЛТ) и рекомендовано использовать определение этого фермента для мониторинга повреждения печени, а показатели ПОЛ и АОС оценивать в качестве дополнительных неинвазивных маркеров активности ХГС [2].

Известно, что на прогрессирование поражения печени при ХГС оказывает влияние генетическая предрасположенность пациентов к развитию цирроза печени [8]. В этом отношении интерес представляет изучение генов ферментов семейства глутатионтрансфераз осуществляющих конъюгацию сульфгидрильной группы глутатиона с ксенобиотиками или их метаболитами. Данная реакция играет ведущую роль в защите клеток от свободных радикалов. Выявлена ассоциация полиморфных вариантов с генотипом *GG и AG* гена ГЛТ (*GSTP1)* (*ile105Val)* и летальным исходом в течение 4 лет у больных циррозом печени, которая в 2,5 раза была выше, чем у больных с генотипом *AA* [6].

В настоящее время «золотым стандартом» противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) является пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином. Комбинированная противовирусная терапия обеспечивает устойчивый вирусологический ответ в среднем у 50–60 % больных хроническим гепатитом С, актуальной остается задача повышения эффективности лечения [1]. В этой связи представляется целесообразным изучение взаимосвязи интенсивности ПОЛ, активности фермента ГЛТ, а также влияние полиморфизма гена ГЛТ на прогрессирование поражения печени при ХГС.

**Цель исследования** – изучить концентрацию МДА и активность ГЛТ в сыворотке крови больных ХГС, их взаимосвязи с тестами цитолиза, фиброза, регенерации гепатоцитов и полиморфизмом гена *GSTP1* (*ile105Val)* и исследовать динамику тестов после комбинированной противовирусной терапии.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 96 пациентов с ХГС в фазе реактивации. Средний возраст больных составил 38,3 ± 10,4 года, из них 46 мужчин и 50 женщин. Сопоставимая по полу и возрасту контрольная группа включала 80 практически здоровых лиц (доноров), не имеющих заболеваний печени. Исследование активности АЛТ в сыворотке крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect-4000» (США). Концентрацию МДА в сыворотке крови определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой фотометрически методом А. Кона и В. Ливерсейджа в модификации Ю.В. Владимирова и А.В. Арчакова (1972) при длине волны 540 нм у всех пациентов. Активность фермента ГЛТ в сыворотке крови исследовали фотометрически при длине волны 340 нм у 50 больных по методу Habigetal V.H. (1974). Концентрацию гиалуроновой кислоты (ГК) – прямого маркера фиброза печени в сыворотке крови изучали с помощью набора BCM Diagnostics (США) методом ИФА на анализаторе «Stat-Fax» (США) у 96 больных. В качестве теста регенерации гепатоцитов оценивали уровень альфа-фетопротеина (АФП) иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора «AFP» (Siemens) на анализаторе «Immulite-1000» (Германия) у 50 больных. В группе контроля уровень АЛТ исследовали у 80 практически здоровых лиц, концентрацию МДА, ГК, АФП и активность ГЛТ определяли у 20 человек. Полиморфные варианты маркера *ile105Val* гена *GSTP1* изучали методом аллель-специфической ПЦР (ЗАО «Синтол», г. Москва) на амплификаторе Real-time «CFX-96» Bio-Rad Laboratories,

Inc. (США). Для определения генотипов указанного гена у всех пациентов с ХГС и 80 здоровых доноров проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови, предварительно стабилизированной ЭДТА.

Исследование показателей АЛТ, МДА, ГЛП и АФП после проведенного курса комбинированной противовирусной терапии проводилось 35 больным ХГС, из которых 10 человек получали противовирусный препарат пегинтрон, 13 пациентов – альтевир, а 12 больных – лайфферон по стандартной схеме. В качестве комбинирующего препарата все пациенты с ХГС получали рибавирин.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft). Проверку распределения результатов с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде среднего арифметического (M) ± одно стандартное отклонение (SD), минимума (min) и максимума (max). Так как распределение показателей отклонялось от нормального, для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для описания соотношения частот генотипов и аллелей генов использовали равновесие Харди-Вайнберга. Исследуемые группы находились в равновесном (устойчивом) состоянии по частотам генотипов изученного гена ($p > 0,05$). Различия в двух популяциях рассчитывались по отношению шансов (OR) с использованием подхода «случай-контроль» для различных моделей наследования: аддитивной, общей, мультипликативной, доминантной и рецессивной и считались достоверными при $p < 0,05$. Количественная оценка линейной связи между двумя независимыми величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену ($r$). Значимость различий между выборками и взаимосвязей показателей считалось достоверной при значении для $p < 0,05$.

## Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов с ХГС в фазе реактивации было выявлено достоверное по сравнению с контрольной группой повышение активности АЛТ в сыворотке крови (табл. 1). На фоне хронического воспалительного процесса в печени определено повышенное содержание МДА в сыворотке крови, что отражает активацию процессов ПОЛ. Среднее значение концентрации МДА в крови почти в 3,6 раза превышало уровень этого теста в группе контроля ($p < 0,001$).

**Таблица 1**

Исследуемые показатели у больных ХГС и в контрольной группе M ± SD; [Min-Max]

| Показатель, единица измерения | Группа контроля | Пациенты с ХГС до лечения | $p$ |
|---|---|---|---|
| АЛТ, Е/л | 15 ± 7,45; [5,0–40,0] | 76,41 ± 54,22; [15,0–261,0] | < 0,001 |
| МДА, мкмоль/л | 2,18 ± 1,04; [1–4,4] | 7,8 ± 3,6; [1,6–16] | < 0,001 |
| ГЛТ, мкмоль/мин/л | 10,89 ± 1,81; [8,1–13,2] | 20,97 ± 5,28; [11–36] | < 0,001 |
| ГК, нг/мл | 24,12 ± 20,18; [0–63,3] | 68,15 ± 82,9; [11,0–551,0] | 0,002 |
| АФП, МЕ/мл | 1,28 ± 0,53; [0,5–2,64] | 3,39 ± 4,02; [1,04–27,4] | < 0,001 |

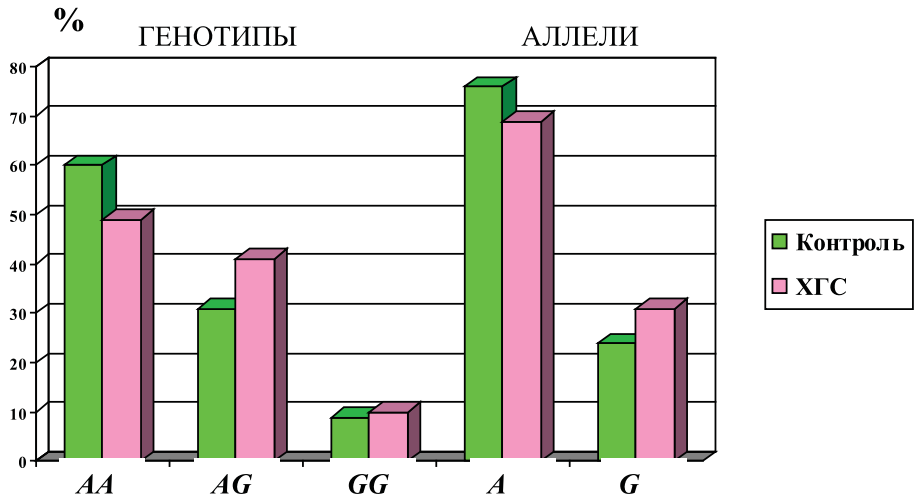
Примечание. $p$ – значимость различий показателей в исследуемых группах.

Активность ГЛТ у больных ХГС была повышена в среднем в 2 раза по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,001$). При этом соотношение средних величин ГЛП/МДА в контрольной группе составило 5,0, а в основной группе – 2,7. Можно предположить, что на фоне повышения интенсивности ПОЛ при ХГС возникает относительный дефицит активности такого значимого антиоксидантного фермента как ГЛП. Содержание ГК в крови у больных ХГС было повышено, при этом средняя величина в 2,8 раз превышала уровень показателя в группе практически здоровых лиц (p = 0,002), что отражает активацию фиброза при хроническом воспалении в печени. Концентрация АФП, маркера регенерации гепатоцитов, у пациентов с ХГС была в 2,6 раз выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

При анализе однонуклеотидной замены (SNP) в гене *GSTP1* (*ile105Val)* распространенность гомозигот по аллелю *A* (*AA*) в группе здоровых и больных гепатитом составила соответственно 60 % и 49 %, но различия были не достоверны ($\chi^2 = 2,147$ $p = 0,34$) по общей и по другим моделям наследования (рисунок).

Встречаемость патологических гомозигот (*GG*) в группе контроля и у больных ХГС составила по 9 % и 10 % соответственно ($\chi^2 = 0,00$; $p = 0,98$). Частота выявления гетерозиготы *AG* значимо не отличалась и составила 31 % у здоровых и 41 % при ХГС ($\chi^2 = 2,14$; $p = 0,14$). Не было достоверного различия также и в соотношении частот аллелей изучаемого маркера в группах сравнения: встречаемость минорного аллеля *G* составила 24 % в группе контроля, 31 % в основной группе ($\chi^2 = 1,75$; $p = 0,19$). Хотя следует отметить некоторое, хотя и не достоверное, преобладание у больных ХГС гетерозигот *AG* и частоты встречаемости

патологического минорного аллеля *G*. Таким образом, в ходе исследования не было установлено статистически значимого отличия частот генотипов и аллелей гена *GSTP1* (*ile105Val)* между группами здоровых лиц и больных ХГС. Но, учитывая тенденцию к преобладанию среди обследованных пациентов с ХГС носителей патологического аллеля *G* и литературные данные об ассоциации полиморфных вариантов этого гена с высокой летальностью больных циррозом печени в исходе вирусного гепатита, следует учитывать такой генетический фактор при прогнозировании течения вирусного гепатита [6].




*Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма ile105Val гена GSTP1 у больных ХГС и в группе контроля*

При корреляционном анализе концентрация МДА и активность ГЛП продемонстрировали прямые достоверные взаимосвязи с АЛТ и между собой, что указывает на ассоциацию цитолиза гепатоцитов с активацией процессов пероксидации липидов и компенсаторным увеличением функции антиоксидантной системы при ХГС (табл. 2).

**Таблица 2**

Взаимосвязи ГЛТ с МДА, АЛТ, маркерами фиброза и регенерации печени при ХГС

| Показатели | *r* | *p* |
|---|---|---|
| МДА и АЛТ | 0,33 | 0,02 |
| МДА и ГЛТ | 0,41 | 0,01 |
| ГЛТ и АЛТ | 0,45 | 0,01 |
| ГЛТ и ГК | 0,43 | 0,013 |
| ГЛТ и АФП | 0,54 | 0,02 |

Примечание. *r* – взаимосвязь показателей; *p* – значимость корреляции.

Следовательно, повышение активности ГЛТ на фоне интенсификации ПОЛ усиливается по мере нарастания тяжести поражения печени, оцениваемого по выраженности биохимического показателя цитолиза. Удалось также выявить прямые достоверные корреляции активности ГЛТ с маркером фиброза – ГК и уровнем АФП. То есть, при ХГС на фоне оксидантного стресса происходит стимуляция развития соединительной ткани и повышенной регенерации гепатоцитов, что вносит вклад в нарушение архитектоники печени и в целом в прогрессирование заболевания от гепатита к циррозу. При этом активность ГЛТ является более информативным тестом для оценки тяжести и прогрессирования поражения печени при ХГС по сравнению с МДА.

После проведенного курса комбинированной противовирусной терапии элиминация вируса по результатам ПЦР достигнута у 94 % больных ХГС. При этом отмечено снижение уровня АЛТ в 3,8 раз ($p < 0,001$), концентрации МДА в 2,5 раз ($p < 0,001$) и активности ГЛТ в 2,4 раза ($p < 0,001$) (табл. 3). Следует отметить, что среднее значение ГЛТ после лечения у больных ХГС достоверно не отличалось от этого параметра в группе контроля ($p = 0,1$), что свидетельствует о полной нормализации активности этого фермента. Уровень МДА в исследуемой группе больных после противовирусной терапии значительно снизился, при этом отличие между средними показателями со здоровыми составило 42 %, а до лечения у пациентов с ХГС было повышение в 3,6 раз. Тем не менее концентрация МДА все же полностью не нормализовалась по сравнению с группой контроля ($p = 0,01$). Средняя

концентрация АФП после лечения также значительно снизилась, уменьшился и разброс показателей, хотя и не достоверно ($p = 0,05$). Возможно, сохранение выработки АФП у больных выше показателей в контрольной группе связано с продолжающейся регенерацией печени на фоне элиминации вируса.

**Таблица 3**

Исследуемые показатели у больных ХГС после противовирусной терапии

| Показатель, единица измерения | M ± SD; [Min- Max] | *p* |
|---|---|---|
| АЛТ, Е/л | 26,82 ± 22,75; [4,9–133,0] | < 0,001 |
| МДА, мкмоль/л | 3,1 ± 1,15; [1,2–4,8] | < 0,001 |
| ГЛТ, мкмоль/мин/л | 8,72 ± 3,22; [4,5–15,7] | < 0,001 |
| АФП, МЕ/мл | 2,19 ± 1,27; [0,7–9,32] | 0,05 |

Примечание. *p* – значимость различий показателя до и после лечения.

Таким образом, комбинированная противовирусная терапия у больных ХГС, помимо уменьшения выраженности цитолиза гепатоцитов, приводит к значительному снижению интенсивности ПОЛ и нормализации активности антиоксидантного фермента ГЛТ на фоне элиминации вируса.

## Выводы

1. У больных ХГС в фазе реактивации выявлено повышение концентрации МДА и активности ГЛТ в сыворотке крови, что отражает активацию процессов пероксидации липидов и механизмов антиоксидантной защиты на фоне хронического воспалительного процесса в печени.
2. На фоне ХГС в фазе реактивации заболевания повышена концентрация ГК и АФП, что свидетельствует о стимуляции фиброза и процессов регенерации в печени.
3. Активность ГЛТ и концентрация МДА ассоциированы с тяжестью поражения печени по выраженности биохимического маркера цитолиза гепатоцитов – АЛТ.
4. У больных ХГС выявлена взаимосвязь активности ГЛТ с маркерами фиброза и регенерации печени, что свидетельствует о роли фермента в прогрессировании заболевания.
5. В ходе исследования не было установлено статистически значимого отличия частоты встречаемости генотипов и аллелей гена *GSTP1* (*ile105Val)* между группами здоровых лиц и больных ХГС.
6. Эффективная комбинированная противовирусная терапия у больных ХГС приводит к значительному уменьшению оксидантного стресса, что сопровождается снижением выработки МДА и нормализацией активности ГЛП.

## Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С // Клиническая гепатология. – 2010. – № 3. – С. 3–9.

2. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гудзовская Д.А., Косторная И.В. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – № 6 (18). – С. 38–42.

3. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И, Малов И.В., Леонова З.А., Данилов Ю.А. Сдвиги концентрации глутатиона и активности ферментов его метаболизма в крови при вирусных гепатитах // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – № 6 (2). – С. 173–176.

4. Мансурова Ф.Х., Мутихова Х.Ш., Олимова С.О. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных с хроническим гепатитом С // Клиническая медицина. – 2005. – № 5. – С. 39–42.

5. Плахтий Л.Я., Нагоев Б.С., Отараева Б.И., Тадеева А.К. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим вирусным гепатитом С // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 9. – С. 141–143.

6. Рачковский М.И., Гончарова И.А., Белобородова Э.И. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов GSTP1 и GSTM1 с выживаемостью больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. − № 2. – С. 45–49.

7. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии // Гепатология. – 2003. – № 3. – С. 7–13.

8. Hartmann D., Srivastava U., Thaler M. et all. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation // Hepatology – 2011. – Vol. 53 (5). – P. 1608–1617.

9. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases // Hepatol. Res. – 2002. – Vol. 23(3). – P. 178–184.

10. Kaya S., Sesli Cetin E. et al. The relationship between viral load and malondialdehyde and antioxidant enzymes in patients with hepatitis C virus infection // Mikrobiyol. Bul. – 2006. – Vol. 40 (1–2). – P. 55–61.

11. Parola M., Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 35. – P.297–306.

## References

1. Abdurakhmanov D.T. Perspektivy v lechenii khronicheskogo gepatita C. Klinicheskaya gepatologiya, 2010, no. 3, pp. 3–9.

2. Gejvandova N.I., Jagoda A.V., Gudzovskaja D.A., Kostornaja I.V. Syvorotochnye fosfolipidy, pokazateli perekisnogo okislenija lipidov i antioksidantnoj zashhity kak dopolnitel'nye neinvazivnye markery aktivnosti hronicheskogo virusnogo gep-

atita C. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i koloproktologii, 2008, no. 6 (18), pp. 38–42.

3. Kolesnichenko L.S., Kulinskij V.I, Malov I.V., Leonova 3.A., Danilov Ju.A. Sdvigi koncentracii glutationa i aktivnosti fermentov ego metabolizma v krovi pri virusnyh gepatitah.' Bjull. VSNC SO RAMN, 2002, no. 6 (2), pp. 173–176.

4. Mansurova F.H., Mutihova H.Sh., Olimova S.O. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnaja zashhita u bol'nyh s hronicheskim gepatitom C. Klinicheskaja mnedicina, 2005, no. 5, pp. 39–42.

5. Plahtij L.Ja., Nagoev B.S., Otaraeva B.I., Tadeeva A.K., Chovrebov. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnaja zashhita u bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitom C. Uspehi sovremennogo estestvoznanija, 2010, no. 9, pp. 141–143.

6. Rachkovskij M.I., Goncharova I.A., Beloborodova Je.I. Analiz associacii polimorfnyh variantov genov GSTP1 i GSTM1 s vyzhivaemost'ju bol'nyh cirrozom pecheni virusnoj i alkogol'noj jetiologii. Bjulleten' sibirskoj mediciny, 2009, no. 2, pp. 45–49.

7. Skvorcov V.V. Peroksidacija lipidov i antioksidantnaja sistema v gepatologii. Gepatologija, 2003, no. 3, pp. 7–13.

8. Hartmann D., Srivastava U., Thaler M. et all. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. Hepatology, 2001, Vol. 53(5), pp. 1608–1617.

9. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases. Hepatol. Res, 2002, Vol. 23(3), pp. 178–184.

10. Kaya S., Sesli Cetin E. et al. The relationship between viral load and malondialdehyde and antioxidant enzymes in patients with hepatitis C virus infection. Mikrobiyol. Bul, 2006, Vol. 40 (1–2), pp. 55–61.

11. Parola M., Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. J. Hepatol., 2001, Vol. 35, pp. 297–306.

**Рецензенты:**

Устинова О.Ю., д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Юшкова Т.А., д.м.н., профессор кафедры фармакологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 614.2: 616.24-006:616.002.5

# РОЛЬ МЕДИКО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЁГКОГО, ВЫЗВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗНЫМ ПРОЦЕССОМ

**[2]Бутрина В.И., [1,3]Люцко В.В.**

*[1]Медицинский центр «Ваша клиника», Москва, e-mail: butrina-vera@mail.ru;*
*[2]НОУ ВПО «Евразийский открытый институт», Москва;*
*[3]ФГБОУ ДПО «ИПК ФМБА РФ», Москва, e-mail: vasiliy_l@mail.ru*

Сложные и многообразные процессы взаимодействия МБТ на фоне развивающегося рака лёгкого с клетками макроорганизма, зависящие от состояния индивидуальных метаболических, биосинтетических и других биологических процессов макроорганизма и микроорганизма, находят отражение в разнообразии морфологических проявлений специфического туберкулёзного процесса и в клинических признаках болезни. Реабилитация больных раком лёгкого, вызванным туберкулёзом, с восстановлением жизненно важных функций организма является частью комплекса лечебного процесса, так как от правильного его проведения зависит исход всего лечения. Реабилитационные мероприятия значительно ускоряют репаративные процессы, повышают эффективность стандартных режимов химиотерапии, способствуют восстановлению функции органов дыхания при раке лёгких, вызванном туберкулёзом различных локализаций и сочетанных с ним заболеваний бронхолёгочной системы. Восстановление функции дыхания является неотъемлемой частью комплексного лечебного процесса при рациональной химиотерапии активного онкологического процесса и значительно повышает эффективность лечения и качество клинического выздоровления.

**Ключевые слова: рак лёгкого, туберкулёз, восстановление, функции дыхания при раке лёгкого**

# THE ROLE OF MEDICAL-REHABILITATION MEASURES IN RESTORATION OF FUNCTION OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER CAUSED BY TB INDICATIONS

**[2]Butrina V.I., [1,3]Liutsko V.V.**

*[1]Medical klinicheskaja center «Your clinic», Moscow, e-mail: butrina-vera@mail.ru;*
*[2]NOU VPO «Euroasian open institute (EAOI)», Moscow;*
*[3]FGBOU DPO «IPK FMBA RF», Moscow, e-mail: vasiliy_l@mail.ru*

Complex and diverse processes of interaction of the office on the background of the lung cancer cells with the cells of the host's state-dependent individual metabolic, biochemical and other biological processes, microorganism and microorganism is reflected in the diversity of morphological manifestations of specific tuberculosis process and in clinical signs of the disease. Rehabilitation of patients with lung cancer caused by tuberculosis with the restoration of the vital functions of the body is part of the healing process, because it correctly, the outcome of the treatment. Rehabilitation vastly accelerates reparative processes, increase the efficiency of standard chemotherapy regimens, contribute to the restoration of respiratory lung cancer caused by tuberculosis in different locations and associated with him diseases of bronchopulmonary system. The restoration of the function of breathing is an integral part of a comprehensive treatment process in a rational chemotherapy active cancer process and significantly increases the efficiency of treatment and the quality of clinical recovery.

**Keywords: lung cancer, tuberculosis, recovery, respiratory function in lung cancer**

Открытие антибиотиков теоретически позволяло достичь полного излечения больного туберкулёзом, но, к сожалению, в клинической практике эти возможности полностью не оправдались. Этому предшествовали биологически закономерные процессы развития резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) к возрастающему числу используемых для лечения химиопрепаратов. Этиотропная химиотерапия, узко направленная на подавление жизнеспособности МБТ, сама по себе даже в условиях безукоризненного выполнения утверждённых стандартов, не всегда обеспечивает прогнозируемую эффективность [1, 2, 3].

Направленность научных исследований на внедрение новых антибактериальных препаратов и схем лечения не обеспечивают повышения эффективности, о чём косвенно свидетельствует рост показателя смертности от рака лёгкого, осложнённого туберкулёзным процессом, с 9,8 на 100 тыс. человек в 2000 г. до 20,5 на 100 тыс. человек в 2010 г. Использование предложенных на практике строгих стандартов химиотерапии различных форм туберкулёзного процесса с учётом резистентности МБТ не снизило количества прогрессирующих процессов, а привело к увеличению удельного веса больных с хроническими формами внелёгочного туберкулёза различной локализации и с наиболее опасной формой лёгочного туберкулеза – фиброзно-кавернозной. По данным статистики среди больных, впервые взятых на учёт, фиброзно-кавернозный туберкулёз составляет 1,3–2,2 %, а в контингентах удельный вес его увеличивается до 12,0 % и более.

Именно эти прогрессирующие и инвалидизирующие формы бациллярного туберкулёза до 70,0–80,0% являются резистентными к химиопрепаратам и являются наиболее опасными для заражения окружающих их лиц, особенно детей и подростков. Кроме того, именно эти формы туберкулёза являются наиболее значимыми факторами риска при формировании онкопатологии – рака лёгкого [2, 4, 5].

Сложные и многообразные процессы взаимодействия МБТ на фоне развивающегося рака лёгкого с клетками макроорганизма, зависящие от состояния индивидуальных метаболических, биосинтетических и других биологических процессов макроорганизма и микроорганизма, находят отражение в разнообразии морфологических проявлений специфического туберкулёзного процесса и в клинических признаках болезни.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Современные научные достижения требуют включения в лечебный процесс методов, направленных на восстановление физиологических процессов клеточно-тканевых структур, усиления функций иммунокомпетентных органов.

Одним из главных направлений повышения уровня биоэнергетических процессов является улучшение функции дыхания бронхолёгочной системы, доминирующей в формировании метаболических процессов на молекулярном уровне.

Недооценка нарушений функции дыхания при заболевании органов дыхания, недостатки в диагностике и реабилитации развивающихся при заболевании нарушений ведёт к прогрессированию острого специфического воспаления с усилением процессов некроза. Однако функция дыхания при заболеваниях бронхолёгочной системы фактически очень редко исследуется и не входит в критерий эффективности лечения и реабилитации во фтизиатрии. По данным наших исследований, у больных туберкулёзом нарушение показателей функции дыхания при бронхоспирометрии с анализом петли поток-объём имеют место у 70,0% – и более пациентов.

В целях наиболее полного восстановления функции дыхания у больных раком лёгкого и сопутствующей бронхолёгочной патологией, повышения эффективности лечения, восстановления трудоспособности и улучшения качества жизни на базе онкологического диспансера г. Москвы создано специализированное отделение по диагностике и реабилитации больных с нарушением функции лёгких при раке лёгкого, вызванного туберкулёзным процессом.

За период с 2008 по 2010 г., т.е. за 3 года при комплексном обследовании 1080 пациентов с раком лёгкого, вызванным туберкулёзом лёгких или сочетанным поражением лёгких и других внелёгочных локализаций, нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены у 86,5% пациентов. Впервые установлен и подтверждён диагноз начальной формы хронической обструктивной болезни у 57,2% пациентов, а у 9,2% обследованных как сопутствующая патология была выявлена бронхиальная астма.

Бронхо-спирометрические исследования с анализом кривой поток-объём позволили выявить нарушения ФВД у 79,6% пациентов, причём наиболее выраженными они были у злоупотребляющих курением – 91,5%.

Комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий (лечебная физкультура, массаж, электростимуляция диафрагмы, ингаляция медикаментозных средств, ионно-, кислородо-, физио-, лазеротерапия и другие методы воздействия) осуществлялся в групповом и индивидуальном режимах 12–24 дня и включал в себя образовательную программу для пациентов по основным аспектам лечения, реабилитации и профилактики рецидивов болезни. Целенаправленность реабилитационных мероприятий сводится к повышению метаболических и биоэнергетических процессов клеточных элементов в очаге поражения и их физиологической смене функционально полноценными клетками. Лечебный процесс строится по индивидуально-групповому принципу с ежедневной коррекцией объёма и интенсивности воздействия на основе субъективных и объективных данных проявления респираторных нарушений под контролем исследования функции внешнего дыхания с анализом поток-объём.

Особое значение отдавалось образовательной программе для пациентов с целью психо-эмоционального воздействия для активного сознательного участия их в развитии функции дыхания и компенсаторно-восстановительных физиологических функций организма. Ведь без активного, сознательного участия пациента развить компенсаторно-восстановительные механизмы невозможно. Данные показателей приведены в табл. 1.

В группу больных раком лёгких с ограниченным туберкулёзным процессом в лёгких за период с 2008 по 2010 гг. были отнесены 1080 пациентов, получавших основной курс химиотерапии при распространённости процесса в пределах 1–2 сегментов. Для оценки результатов реабилитационного

курса выделены пациенты некурящие и злоупотребляющие табакокурением (индекс курильщика 120–200, т.е. число выкуриваемых сигарет в день умноженное на среднюю длительность курения в годах), так как до начала лечебно-реабилитационного воздействия у курящих пациентов преобладали значительно выраженные нарушения вентиляционной функции у 52,1% и резко выраженные у 36,6%, а у некурящих пациентов они составили соответственно 32,4 и 5,4%. В связи с этим реабилитационные мероприятия у курильщиков дополнялись ингаляционными муко- и бронхолитиками, специальными методиками для снятия явлений бронхоспазма. Однако, как свидетельствуют показатели восстановления ФВД, по окончании курса реабилитации эффективность у пациентов некурящих во много раз выше, чем у курильщиков, а именно: восстановление показателей до нормальных достигнуто у 64,8% и только у 2,7% не было эффекта, а у пациентов табакозависимых эти показатели были достигнуты только у 18,4 и 29,5% соответственно. Очевидно, что реабилитационные мероприятия целесообразно назначать и проводить с учётом желания пациента прекратить или сократить курение.

**Таблица 1**

Динамика ФВД при реабилитации больных с раком лёгких

| Группы больных | | Период исследования | Имели нарушения ФВД, (%) | | | | Восстановление ФВД (%) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Незначительные | Умеренные | Выраженные | Значительно выраженные | Восстановление до нормы | Частичное | Без эффекта |
| Не курят | 370 | До реабилитации | 8,1 | 54,0 | 32,4 | 5,4 | – | – | – |
| | | После реабилитации | 62,1 | 29,7 | 8,1 | – | 64,8 | 32,4 | 2,7 |
| Курят | 710 | До реабилитации | – | 11,2 | 52,1 | 36,6 | – | – | – |
| | | После реабилитации | 26,7 | 43,6 | 23,3 | 23,9 | 18,4 | 58,1 | 29,5 |

Тем не менее, для подтверждения целесообразности проведения реабилитационных мероприятий в сочетании со стандартными методами лечения была взята контрольная группа в количестве 940 пациентов с раком лёгких с распространёнными туберкулёзными процессами, лечившаяся стандартным методом химиотерапии (табл. 2).

**Таблица 2**

Сравнительная оценка эффективности лечения и реабилитации впервые выявленных больных раком лёгких, осложнённым туберкулёзом в зависимости от режимов лечения

| Лечебные режимы | Кол-во больных | Эффективность лечения, % | | | Без эффекта, % | Выписаны досрочно, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Прекратили выделять МБТ | Закрытие каверн | Достигнут клинический эффект | | |
| Стандартная химиотерапия | 940 | 61,4 | 57,8 | 58,6 | 28,3 | 28,3 |
| Химиотерапия и реабилитационные воздействия | 1080 | 84,2 | 79,8 | 86,4 | 10,9 | 7,4 |

У исследуемой основной группы пациентов (1080 человек) реабилитационные мероприятия назначались после развёртывания стандартного режима химиотерапии и исчезновения острых симптомов интоксикации. Количество процедур, их длительность и интенсивность устанавливались и контролировались ежедневно врачом непосредственно в реабилитационном отделении.

Приведённые данные эффективности лечения в табл. 2 отражают лишь небольшую часть полученных результатов и тем не менее позволяют оценить целесообразность реабилитационных мероприятий на повышение эффективности комплексного лечения до 86,4%, в то время как при стандартной химиотерапии он составил 58,6%. При этом надо учесть, что среди пациентов, пользовавшихся реабилитационными

воздействиями, нарушения лечебного режима и досрочная выписка были меньше в 3,8 раза (7,4% против 28,3%), чем у лиц, не пожелавших выполнять реабилитационные мероприятия.

## Выводы

Таким образом, можно сделать выводы, что реабилитационные мероприятия значительно ускоряют репаративные процессы, повышают эффективность стандартных режимов химиотерапии, способствуют восстановлению функции органов дыхания при раке лёгких, вызванном туберкулёзом различных локализаций и сочетанных с ним заболеваний бронхолёгочной системы. Кроме того, восстановление функции дыхания является неотъемлемой частью комплексного лечебного процесса при рациональной химиотерапии активного онкологического процесса и значительно повышает эффективность лечения и качество клинического выздоровления.

## Список литературы

1. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб, 2002.

2. Крюков А.И., Товмасян А.С., Жуховицкий В.Г. Биопленки в этиологии и патогенезе хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 3. – С. 71–73.

3. Кунельская В.Я. Современное состояние вопроса диагностики и лечения грибковых заболеваний ЛОР-органов // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 2. –С. 24–29.

4. Кунельская В.Я., Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Руководство по практической микологии. – М., 2001. – 144 с.

5. Кунельская В.Я. Грибковые инфекции дыхательных путей // Лечащий врач. – 2005. – № 1. – С. 74–76.

6. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гваришвили А.А. Лечение немелкоклеточного рака легкого // Российский онкологический журнал. – 1999. – № 2. – С. 32–34.

## References

1. Kokosov A.N. Hronicheskij bronhit i obstruktivnaja bolezn' legkih. SPb, 2002.

2. Krjukov A.I., Tovmasjan A.C., Zhuhovickij V.G. Bioplenki v jetiologii i patoge-neze hronicheskogo tonzillita //Vestnik otorinolaringologii, no. 3, 2008, pp. 71–73.

3. Kunel'skaja V.Ja. Sovremennoe sostojanie voprosa diagnostiki i lechenija gribkovyh zabolevanij LOR-organov //Vestnik otorinolaringologii, no. 2, 2008, pp. 24–29.

4. Kunel'skaja V.Ja., Potekaev N.S., Potekaev H.H. Rukovodstvo po prakticheskoj mikolo-gii. M. 2001; 144 p.

5. Kunel'skaja V.Ja. Gribkovye infekcii dyhatel'nyh putej// Lechashhij vrach no. 1, 2005, pp. 74–76.

6. Harchenko V.P., Chhikvadze V.D., Gvarishvili A.A. Lechenie nemelkokletochnogo raka legkogo // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1999. no. 2. pp. 32–34.

**Рецензенты:**

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «ГЕРОНТОЛОГИЯ», г. Москва;

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации УО «Полоцкий государственный университет», Председатель Белорусского республиканского общественного геронтологического объединения, г. Новополоцк.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 614.2

# АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЛОЖИВШИХСЯ СИСТЕМ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

**[1]Грибина Н.Н., [2]Духанина И.В.**

*[1]ООО «СМ-Доктор», Москва, e-mail: 1400@smpost.ru;*

*[2]ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: irdukhanina@yandex.ru*

Условия работы педиатрических клиник в течение ряда лет характеризуются разработкой и внедрением новых технологий организации и управления медицинской помощью. *К* таким технологиям относятся реструктуризация и проектный менеджмент. Потребность в этих технологиях связана с длительным периодом дестабилизации внешней и внутренней среды медицинских организаций. Названные технологии предпочтительны тогда, когда требуется избежать усиления неустойчивости системы медицинской помощи. Одним из условий успешного внедрения обсуждаемых технологий является превентивное изучение объемов и видов медицинской помощи, оказываемой по факту или в системе добровольного медицинского страхования. Исследованием установлено, что при некоторых нозологиях частота оказания медицинской помощи, а значит и её доступность, увеличиваются, если эта помощь организована в системе добровольного медицинского страхования.

**Ключевые слова: реструктуризации, проектный менеджмент, медицинская помощь, дети**

# ANALYSIS OF MEDICAL CARE IN CHILD-CLINIC DEPENDING ON THE PREVAILING SYSTEMS OF ORGANIZATION OF MEDICAL AID

**[1]Gribina N.N., [2]Dukhanina I.V.**

*[1]LLC «SM-Doctor», Moscow, e-mail: 1400@smpost.ru;*

*[2]State educational institution of higher professional education «Moscow state University of medicine and dentistry by A.I. Evdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: irdukhanina@yandex.ru*

Working conditions pediatric clinics for several years are characterized by development and introduction of new technologies of organization and management of medical help. Such technologies include restructuring and project management. The need in these technologies is associated with a long period of destabilization of the external and internal environment of the medical organizations. These technologies are preferable when you need to avoid increasing instability of the system of medical care. One of the conditions for successful introduction of the technologies discussed is preventive study of the volume and types of medical assistance after or in the system of voluntary medical insurance. The research showed that in some nosologies frequency of medical treatment, and, thus its availability increases, if this care is organized in the system of voluntary medical insurance.

**Keywords: restructuring, project management, medical care, children**

Отечественные медицинские организации вступили в период своего развития, характеризующийся целым рядом изменений, целью которых выступает стремление улучшить медико-социальные и экономические показатели работы. Как и другие [1], медицинские организации могут добиться намеченного результата при условии адекватного изменения своих производственных и управленческих систем [2]. Процесс преобразования медицинских организаций носил изначально стихийный характер и был инициирован экономическими реформами. Но в силу чрезвычайно стремительной перемены условий деятельности и недостаточной подготовленности руководителей усилия по реформированию медицинских организаций часто имели бессистемный характер. Это во многом объяснялось новизной и необычностью ситуации [1, 2, 3]. Можно утверждать, что практически каждая медицинская организация под воздействием внешних факторов сталкивается с необходимостью изменения своих структур и принципов функционирования. Как правило, подобные изменения связаны с решением проблем выживания и повышения эффективности работы [1, 5]. Все сказанное в полной мере можно отнести к организациям, оказывающим медицинскую помощь детям. Оптимизация работы различных организаций через преобразование и создание новых производственных и управленческих структур [6], систем и методов управления достаточно полно отражена в научной литературе. Однако исследований, посвященных разработке и внедрению мероприятий реструктуризации в контексте современного этапа развития системы педиатрической помощи, остается по-прежнему немного.

Потребность практического здравоохранения и органов управления здравоохра-

нением всех уровней в решении проблемы совершенствования организации и управления медицинской помощью детям посредством использования инструментов реструктуризации и проектного менеджмента определила актуальность тематики исследования, его цель и задачи.

Цель исследования – научно-методическое обоснование разработки и внедрения мероприятий по совершенствованию организации и управления медицинской помощью в многопрофильной педиатрической клинике на основе технологий реструктуризации и проектного менеджмента.

Для реализации поставленной цели была сформулирована задача исследования, касающаяся анализа медицинской помощи детям в зависимости от системы организации медицинской помощи (добровольное медицинское страхование и помощь по факту обращения), принятой в педиатрической клинике.

## Материалы и методы исследования

Исследование проведено в несколько этапов и носило сплошной и выборочный характер. На этапе изучения медико-социальной характеристики контингентов обслуживания многопрофильной педиатрической клиники был проведен ретроспективный анализ 8348 медицинских карт амбулаторных больных (025-1/у), которым оказывалась амбулаторная медицинская помощь в 2008–2013 гг. по факту обращения. Включение первичной медицинской документации в выборку исследования носило случайный характер, что обеспечивалось с помощью программных средств Microsoft Excel (случайные числа). Репрезентативность выборки рассчитывалась по формуле А.Б. Меркова (1969). Для изучения медико-социальной характеристики контингентов обслуживания в системе добровольного медицинского страхования (ДМС) ретроспективно были проанализированы сведения из 608 медицинских карт амбулаторных больных (025–1/у), которым оказывалась медицинская помощь в 2008–2013 гг. по программам ДМС. Были изучены все медицинские карты обсуждаемого периода. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке на IBM PC по программам Microsoft Excel-XP, STATISTICA 10.

## Результаты исследования и их обсуждение

В многопрофильной педиатрической клинике медицинская помощь осуществляется посредством функционирования двух систем: система организации по факту обращения и система добровольного медицинского страхования. Каждая из названных систем имеет собственные контингенты обслуживания, характеризуется конкретными объемами оказываемой медицинской помощи. Анализ организации медицинской помощи осуществлялся посредством изучения структуры объемов помощи для различных контингентов пациентов в зависимости от их включения в конкретную программу медицинского обслуживания, а также путем оценки объемов помощи в динамике.

В результате изучения объемов медицинской помощи, оказываемой по программам добровольного медицинского страхования (ДМС), установлено, что в 2008–2010 гг. доля детей, обслуживаемых по программе диспансерного наблюдения новорожденного (от 0 до 1 мес.), оказалась максимальной – 26,05 ± 2,99 %. Далее следовали доли обслуживаемых по программам диспансерного наблюдения ребенка в возрасте от 1 мес. до 1 года – 25,12 ± 2,96 %, 2-го года жизни – 22,79 ± 2,86 % и 3-го года жизни – 13,95 ± 2,36 %. Минимальной оказалась доля детей, обслуживаемых по программе индивидуального наблюдения ребенка в текущем году, – 12,09 ± 2,22 %.

Помимо этого, в результате изучения структуры контингента, обслуживаемого по программам ДМС, установлено, что в 2011–2013 гг. максимальной также оказалась доля контингентов, обслуживаемых по программе диспансерного наблюдения новорожденного (от 0 до 1 мес.) – 18,06 ± 1,85 %, далее следовали доли обслуживаемых по программам диспансерного наблюдения ребенка в возрасте от 1 мес. до 1 года – 15,28 ± 1,73 %, ребенка 2-го года жизни – 12,73 ± 1,60 %, индивидуального наблюдения ребенка в текущем году – 10,19 ± 1,46 %, профилактического осмотра контингентов детей дошкольных образовательных учреждений (ДОУ) от 2 до 6 лет – 9,49 ± 1,41 %, программа пренатальной профилактики отклонений в здоровье ребенка – 9,03 ± 1,38 %, профилактического осмотра контингентов детей средних общеобразовательных школ (СОШ) от 6 до 12 лет – 7,18 ± 1,24 и от 13 до 17 лет – 6,94 ± 1,22 %, а также детей-учащихся средних специальных учебных заведений (ССУЗ) от 13 до 17 лет – 6,25 ± 1,16 %. Минимальной оказалась доля детей, обслуживаемых по программе диспансерного наблюдения ребенка 3-го года жизни – 4,86 ± 1,03 %.

Анализ объемов медицинской помощи, оказываемой по программам ДМС, в динамике позволил установить, что в 2008–2010 гг. программы пренатальной профилактики отклонений в здоровье ребенка, профилактического осмотра контингентов детей ДОУ от 3 до 6 лет, контингентов детей СОШ от 6 до 17 лет, а также детей ССУЗ от 13 до 17 лет ещё не были разработаны. Их внедрение в 2011–2013 гг. способствовало увеличению числа обслуживаемого контингента на 168 чел., что соответствует

38,89 ± 2,35 % от общего числа детей, обслуживаемых по программам ДМС в этот период.

В 2011–2013 гг. темп роста объемов медицинской помощи, оказываемой по программам диспансерного наблюдения новорожденных (от 0 до 1 мес.), составил 139,29 %, детей в возрасте от 1 мес. до 1 года ¾ 122,22 %, 2-го года жизни ¾ 112,24 %, индивидуального наблюдения ребенка в текущем году ¾ 169,23 %.

Объемы медицинской помощи детям, находящимся под диспансерным наблюдением по программам ДМС в возрасте от 2 до 3 лет (дети 3-го года жизни), наоборот, уменьшились. Темп убыли показателя составил 70,00 %.

Анализ медицинской помощи в контексте классов заболеваний, пролеченных по факту обращения, позволил установить, что максимальная частота случаев помощи связана с X Классом болезней: Болезни органов дыхания – 31,98 ± 0,51 случаев на 100 случаев оказания медицинской помощи по факту обращения. Далее следовали XIX Класс болезней: Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин – 19,08 ± 0,64, VII Класс болезней: Болезни глаза и его придаточного аппарата – 10,36 ± 0,49, XVI Класс болезней: Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде – 7,46 ± 0,43, IV Класс болезней: Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ – 7,17 ± 0,42, XI Класс болезней: Болезни органов пищеварения – 6,99 ± 0,41, IX Класс болезней: Болезни системы кровообращения – 5,60 ± 0,37 и, наконец, XIV Класс болезней: Болезни мочеполовой системы – 2,17 ± 0,24.

При таких заболеваниях, как J30 Вазомоторный и аллергический ринит, J31 Хронический ринит, назофарингит и фарингит, J03 Острый тонзиллит, P21 Асфиксия при родах и P 92.1 Срыгивание и руминация новорожденного в 2011–2013 гг. частота случаев оказания медицинской помощи по факту обращения уменьшилась в сравнении с 2008–2010 гг. Так, при вазомоторном рините частота оказания медицинской помощи по факту обращения в 2011–2013 гг. составила 24,50 ± 0,64, а в 2008–2010 гг. была существенно больше – 30,20 ± 0,74 случая на 100 случаев помощи ($p$ = 0,036), при хроническом рините соответственно 15,99 ± 0,54 и 18,66 ± 0,63 случая ($p$ = 0,047), при остром тонзиллите – 11,00 ± 0,47 и 13,01 ± 0,54 ($p$ = 0,049), при асфиксии в родах – 4,48 ± 0,31 и 6,94 ± 0,41 ($p$ = 0,041), при P 92.1 Срыгивании и руминации новорожденного – 5,54 ± 0,34 и 7,46 ± 0,43 случая на 100 случаев помощи ($p$ = 0,045).

При таких заболеваниях, как K21 Гастроэзофагеальный рефлюкс, E68 Последствия избыточности питания, P 92.0 Рвота новорожденного, K30 Диспепсия, N11.1 Хронический обструктивный пиелонефрит, N11.0 Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом, N02.0 Незначительные гломерулярные нарушения, P00.0 Поражения плода и новорожденного, обусловленные гипертензивными расстройствами у матери, P00.1 Поражения плода и новорожденного, обусловленные болезнями почек и мочевых путей у матери, а также P00.3 Поражения плода и новорожденного, обусловленные хроническими болезнями системы кровообращения и дыхания у матери, в 2011–2013 гг. частота случаев оказания медицинской помощи по факту обращения, наоборот, увеличилась в сравнении с 2008–2010 гг. Так, при K21 Гастроэзофагеальный рефлюкс частота случаев оказания медицинской помощи по факту обращения в 2011–2013 гг. составила 8,99 ± 0,42 случая на 100 случаев помощи, а в 2008–2010 гг. была существенно меньше – 6,99 ± 0,41 случая (p = 0,045), при E68 Последствия**х** избыточности питания – соответственно 8,90 ± 0,42 и 7,17 ± 0,42 ($p$ = 0,048), P92.0 Рвоте новорожденного – 5,28 ± 0,33 и 2,43 ± 0,25 ($p$ = 0,039), K30 Диспепсии – 4,71 ± 0,31 и 2,02 ± 0,23 ($p$ = 0,037), N11.1 Хроническом обструктивном пиелонефрите – 3,58 ± 0,28 и 0,71 ± 0,03 ($p$ = 0,011), N11.0 Необструктивном хроническом пиелонефрите, связанном с рефлюксом, – 3,20 ± 0,26 и 2,17 ± 0,24 ($p$ = 0,048), N02.0 Незначительных гломерулярных нарушениях – 3,00 ± 0,25 и 1,33 ± 0,19 ($p$ = 0,042), P00.0 Поражениях плода и новорожденного, обусловленных гипертензивными расстройствами у матери, – 2,54 ± 0,23 и 1,44 ± 0,19 ($p$ = 0, 045), P00.1 Поражениях плода и новорожденного, обусловленных болезнями почек и мочевых путей у матери, – 2,50 ± 0,23 и 1,39 ± 0,19 ($p$ = 0, 044), P00.3 Поражениях плода и новорожденного, обусловленных хроническими болезнями системы кровообращения и дыхания у матери, – 2,49 ± 0,23 и 1,28 ± 0,18 ($p$ = 0, 046).

Таким образом, при определенных нозологиях частота оказания медицинской помощи детям, а значит и её доступность, увеличиваются в сравнении с помощью, организованной по факту обращения. Это происходит в случае, если медицинская помощь организована в системе добровольного медицинского страхования.

## Список литературы

1. Варламов А.С. Управление процессами реструктуризации на промышленных предприятиях: дис. … канд. эконом. наук: 08.00.05. – Челябинск, 2009. – 167 с.

2. Гусева С.Л. Реформирование системы управления многопрофильной поликлиникой: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2012. – 45 с.

3. Дудин М.Н. Сущность и виды инноваций в здравоохранении // Науч.-практич. мед. журнал. – 2011. – Т. 2. – Электронный ресурс. Код доступа: http://www.rosmedportal.com/index.php?option = com_ content&view = article&id = 1381:2011-10-02-16-41-56&catid = 25:the-project (12.01.2013).

4. Организационные, профилактические и лечебные принципы оздоровления часто болеющих детей // Методические рекомендации N 11-12/6-25 от 17 марта 1985 г. (Текст документа по состоянию на июль 2011 года). – М.: Главное управление лечебно-профилактической помощи детям и матерям Министерства здравоохранения СССР, 1985. – URL: http://www.bestpravo.ru/sssr/eh-normy/z3p.htm (дата обращения 05.01.2014)

5. Пиддэ А.Л. Организационно-правовые и экономические основы модернизации здравоохранения в современной России: проблемы и возможности // Науч.-практич. мед. журнал. – 2010. – Т. 1. – Электронный ресурс. Код доступа: http://www.rosmedportal.com/index.php?option = com_ content&view = article&id = 492 (12.01.2013).

6. Сунгатов Р.Ш. Экономические предпосылки формирования эффективных методов управления в здравоохранении // Российское предпринимательство. – 2008. – № 12. – С. 76–80.

## References

1. Varlamov A.S. Management of restructuring processes at the industrial enterprises: dis. ... Cand. economy. Sciences: 08.00.05 / Varlamov Alexey Sergeevich. Chelyabinsk, 2009. 167 p.

2. Guseva S.L. Reform of the management system in a multidisciplinary clinic: Avtoref. dis. ... Dr. med. M., 2012. 45 p.

3. Dudin M.N. The nature and types of innovations in health care / Nauch.-practical. med. journal. 2011. V 2. Electronic resource. Access code: http://www.rosmedportal.com/index.php?option = com_content&view = article&id = 1381:2011-10-02-16-41-56&catid = 25:the-project (12.01.2013).

4. Organizational, preventative and healing principles of rehabilitation of children // Methodical recommendations N 11-12/6-25 of March 17, 1985, (The text of the document as of July 2011). M: the Main administration of treatment-and-prophylactic help to children and mothers at the Ministry of health of the USSR, 1985. URL: http://www.bestpravo.ru/sssr/eh-normy/z3p.htm (reference date 05.01.2014).

5. Pidde A.L. Organizational-legal and economic basis for the modernization of health in modern Russia: challenges and opportunities // Nauch.-practical. med. journal. 2010. 1. Electronic resource. Access code: http://www.rosmedportal.com/index.php? option = com_content&view = article&id = 492 (12.01.2013).

6. Sungatov R.Sh. Economic preconditions of the development of effective methods of health administration / R.Sh. Sungatov // Russian business. 2008. no. 12. pp. 76-80.

**Рецензенты:**

Зимина Э.В., д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), г. Москва;

Бутова В.Г., д.м.н., профессор, заведующая научно-методическим отделом, ФГБОУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 613.96

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ ДВУХ ПОКОЛЕНИЙ ШКОЛЬНИКОВ

**Демакова Л.В., Акимова И.С.**

*ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», Омск, e-mail: rector@omsk-osma.ru*

В статье представлена сравнительная оценка здоровья двух поколений школьников г. Омска. Периоды наблюдения: 2000–2005 гг. – современный период, условно соответствующий второму поколению школьников и период 1980–1985 гг. – период сравнения, соответствующий первому поколению школьников. На основании проведенных исследований было установлено, что в современных условиях изменилась роль «внутришкольных факторов», влияющих на здоровье учащихся, показатели здоровья школьников второго поколения существенно уступали таковым у школьников первого поколения. Установленные факторы риска здоровью школьников, а также выявленные причинно-следственные связи в системе «внутришкольная среда – здоровье школьников» целесообразно использовать при формировании регионального и муниципальных информационных фондов социально-гигиенического мониторинга и принятия адекватных управленческих решений в области охраны здоровья детей и подростков.

**Ключевые слова: здоровье школьников, два поколения, факторы учебного процесса, мониторинг факторов образовательного процесса и здоровья школьников**

# COMPARISON OF TWO GENERATIONS OF HEALTH STUDENTS

**Demakova L.V., Akimova I.S.**

*Omsk State Medical Academy, Omsk, e-mail: rector@omsk-osma.ru*

This article provides a comparative evaluation of health of two generations of schoolchildren Omsk. Observation periods: 2000, 2005. – The modern period, corresponding to the second generation of conditional and school from 1980–1985. – The period of comparison, the corresponding first-generation students. Based on the studies, it was found that in modern conditions has changed the role of «intraschool factors» affecting the health of students, students' health indicators second generation significantly inferior to those of the first generation of students. Established risk factors for the health of schoolchildren, as well as identified the causal relationships in the «intraschool environment – the health of pupils» should be used in the formation of regional and municipal information funds public health monitoring and taking adequate decisions in the field of child and adolescent health.

**Keywords: health of school children, two generations, the factors of the educational process, monitoring factors of the educational process and the health of school children**

Школьная среда является важнейшим фактором в формировании здоровья детей и подростков. За последние десятилетия в результате проведения реформ системы образования в стране она претерпела ряд изменений, характерных для второго поколения школьников: интенсификация процессов обучения; внедрение новых технологий на основе персональных электронно-вычислительных машин (ПЭВМ); введение авторских программ, не имеющих санитарно-эпидемиологического заключения. Следствием всего стало нарастание гиподинамии, снижение функциональных резервов организма ребенка [2, 5, 10].

В настоящее время наиболее информативным и доступным инструментом, позволяющим вынести заключение о состоянии здоровья детей на индивидуальном, групповом и популяционном уровне, являются ежегодные скрининг-обследования и профилактические медицинские осмотры, проводимые в критические периоды развития. По их результатам дается комплексная оценка состояния здоровья, показатели которой являются в том числе параметрами слежения за психическим здоровьем и развитием каждого ребенка. Комплексная оценка состояния здоровья дает возможность отнести каждого ребенка или подростка к одной из пяти групп здоровья [1, 3, 4, 7, 8, 9].

**Цель исследования** – научно обосновать основные направления мониторинга факторов образовательного процесса и здоровья детей и подростков на основе сравнительной оценки здоровья двух поколений школьников.

## Материалы и методы исследования

В работе использовались сплошной и выборочный методы наблюдения. Объекты исследования: школьники г. Омска. Периоды наблюдения: 2000–2005 гг. – современный период, условно соответствующий второму поколению школьников и период 1980–1985 гг. – период сравнения, соответствующий первому поколению школьников.

Для оценки показателей здоровья школьников использовались данные отчетной и учетной документации Управления здравоохранения Администрации г. Омска форма № 31 «Сведения о медицинской помощи детям и подросткам – школьникам», ф. № 026/у и ф. 026/у-2000. Оценка показателей санитарно-эпидемиологического благополучия осуществлялась по материалам форм статистической отчетности Центра Госсанэпиднадзора в г. Омске и Управления Роспотребнадзора по Омской области, в том числе формы № 9-94 и 9-05 «Сведения о санитарно-эпидемиологическом состоянии учреждений для детей

и подростков»; акты и протоколы контрольно-надзорных мероприятий, материалы территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Омской области.

В работе были применены следующие методы исследования: гигиенические (распределение объектов по уровню санитарно-эпидемиологического благополучия, методы оценки факторов среды воспитания и обучения); эпидемиологические (заболеваемость, патологическая пораженность – по данным медицинских осмотров, распределение детей и подростков по группам физического развития, по группам здоровья); социологические (анкетный метод), методы математической статистики (корреляционный и регрессионный анализ).

Статистическая значимость различий в изучаемых явлениях между отдельными когортами, признаками и группами признаков оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни для числовых данных, метод углового преобразования Фишера – для качественных данных при соответствующей им значимости, равной 95 %.

## Результаты исследования и их обсуждение

К факторам, обуславливающим различия условий воспитания и обучения второго и первого поколений, отнесены следующие составляющие санитарно-эпидемиологического благополучия – это интенсивные учебные и внешкольные нагрузки, меньшая значимость режима дня в выработке динамических стереотипов поведения школьника, более высокая статическая нагрузка, влияние электромагнитных полей и шумового воздействия, неадекватное физиологическим требованиям питание [5, 10].

Школьники первого поколения испытывали на себе более интенсивное воздействие таких факторов риска, как нерациональная рабочая поза, обусловленная наличием в школе мебели, не отвечающей росто-возрастным особенностям школьников (более 45 %), недостаточный уровень искусственной освещенности рабочей поверхности (более 25 %) и классной доски (в этот период еще не были сформулированы требования к оборудованию классных досок софитами).

Во втором поколении негативное влияние фактора «искусственная освещенность» существенно снизилось (до 10,5 %) (рис. 1).

Улучшение данного показателя привело к снижению распространенности среди школьников патологии зрения на 44,5 % и составило по среднемноголетним данным 81,0‰ на 1000 осмотренных школьников, против 141,6‰, различия в показателях статистически значимы ($P \geq 95$ %) (рис. 2). В сравниваемые периоды наблюдения изменилось значение коэффициента корреляции в системе «причинный фактор – следствие» с 0,54 в первом поколении до 0,38 во втором поколении, коэффициенты детерминации соответственно составили 29,2 и 14,4 %.

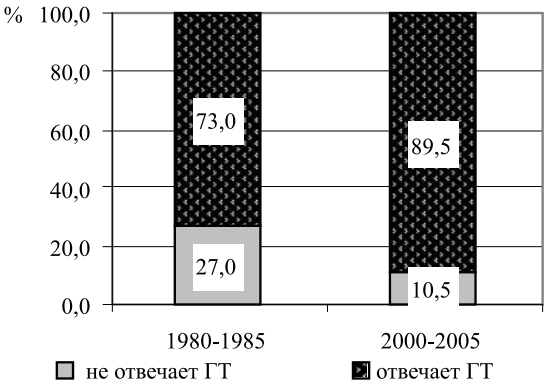



*Рис. 1. Удельный вес нестандартных рабочих мест по уровню искусственной освещенности, %*

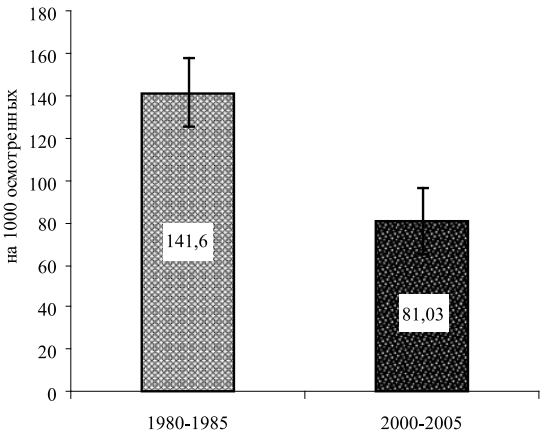



*Рис. 2. Распространенность снижения остроты зрения у школьников*

Проблема обеспечения гигиенических требований ведущего фактора нарушения осанки – условий формирования рациональной рабочей позы в сравниваемые периоды наблюдения не была решена в полном объеме. Сокращение удельного веса рабочих мест, не отвечающих гигиеническим требованиям, с 40,4 % в первом поколении до 16,8 % во втором не привело к сокращению распространенности среди школьников нарушений осанки, составившей 83,4 ‰ на 1000 осмотренных школьников второго поколения против 33,3‰ на 1000 осмотренных школьников первого поколения (рис. 3). Различия в показателях распространенности нарушений осанки и сколиоза у школьников двух поколений статистически значимы ($P \geq 95$ %). Значение коэффициента корреляции в системе

«причинный фактор – следствие» в первом поколении был выше и составлял 0,62 против 0,36 во втором поколении, соответственно коэффициенты детерминации составляли 38,4% и 12,9%.

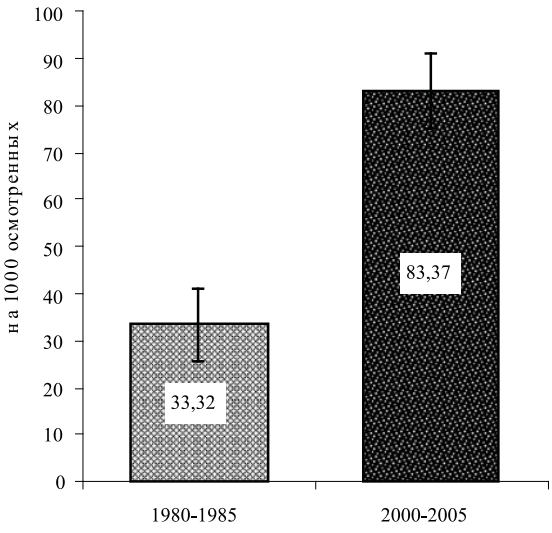



*Рис. 3. Распространенность нарушений осанки у школьников*

К числу новых факторов учебного процесса, отнесенных к составляющим уровня санитарно-эпидемиологического благополучия общеобразовательных учреждений, увеличивающих общую нагрузку на школьников второго поколения и не характерную для школьников первого поколения, были отнесены электромагнитные излучения и воздействие шумового фактора, обусловленные современной организацией образовательного процесса. Так, удельный вес результатов инструментальных замеров, не отвечающих гигиеническим требованиям за анализируемый период наблюдения по электромагнитному излучению достигал 31,7%, по шуму – 16,2%. На первое поколение школьников эта составляющая комплексного показателя санитарно-эпидемиологического благополучия общеобразовательных учреждений негативного воздействия не оказывала.

Социологическое исследование показало, что 59,3% учащихся второго поколения испытывали после школы утомляемость, родители 64,7% учеников считали, что образовательная программа по сравнению с 1980–1985 гг. обучения существенно усложнилась. Рациональный режим дня соблюдали только 36,4% современных школьников, что существенно ниже показателя школьников первого поколения. У 69,4% респондентов дома имеется компьютер, из них 64,8% учащихся занимались за ним от одного до трех часов свободного от учебы времени ежедневно и только 7,3% детей тратили на работу с компьютером не более 30 мин. При этом 8,9% опрошенных родителей не следили за своими детьми и затруднялись ответить на вопрос: «Сколько времени ваш ребенок проводит за компьютером?».

Исходное состояние здоровья учащихся на период поступления в школу, по данным анкетирования и медицинских осмотров, ухудшилось почти в два раза, по сравнению со школьниками восьмидесятых годов. Так перед поступлением в школу имели хронические заболевания 14,7% школьников второго поколения, против 7,4% школьников первого поколения.

Результаты социологического исследования позволили установить в ходе субъективной оценки следующие факторы риска, отличающие второе поколение школьников от первого – это меньшая значимость режима дня в выработке динамических стереотипов деятельности и поведения школьника, более высокая статическая нагрузка, выраженное влияние факторов электромагнитных полей, более низкие исходные показатели здоровья.

По результатам медицинских осмотров, первое поколение школьников характеризовалось более высокими показателями здоровья по сравнению со вторым поколением. Так, удельный вес школьников третьей-пятой групп здоровья составлял 6,8% против 14,2% во втором поколении, к первой группе здоровья относилось 50,1% против 9,7% во втором поколении (рис. 4).

Удельный вес школьников основной физкультурной группы сократился с 92,6% в первом поколении до 82,0%, подготовительной группы – вырос в 3 раза и составил 16,5% против 5,5% в первом поколении. Удельный вес школьников, отнесенных к специальной группе, статистически значимых различий в показателях не имел.

Ретроспективный анализ распространенности количества морфофункциональных отклонений по физическому развитию и хронических заболеваний на одного школьника свидетельствовал о проявлении выраженных негативных тенденций в показателях здоровья школьников второго поколения по сравнению с первым поколением. Так, число случаев морфофункциональных отклонений по физическому развитию в среднем на одного школьника увеличилось в 2,4 раза, хронических заболеваний – в 2,9 раза (рис. 5).

**Выводы**

В современных условиях изменилась роль «внутришкольных факторов», влияю-

щих на здоровье учащихся. На школьников второго поколения, кроме светового, воздушно-теплового режимов, подбора учебной мебели, дополнительно влияли новые факторы – интенсификация обучения, в т.ч. в связи с использованием технических средств обучения (видеодисплейные терминалы, персональные электронно-вычислительные машины и др.), а также переход на новые формы обучения, обуславливающие снижение двигательной активности и формирование гипокинезии. Кроме того, ухудшилось исходное состояние здоровья школьников.

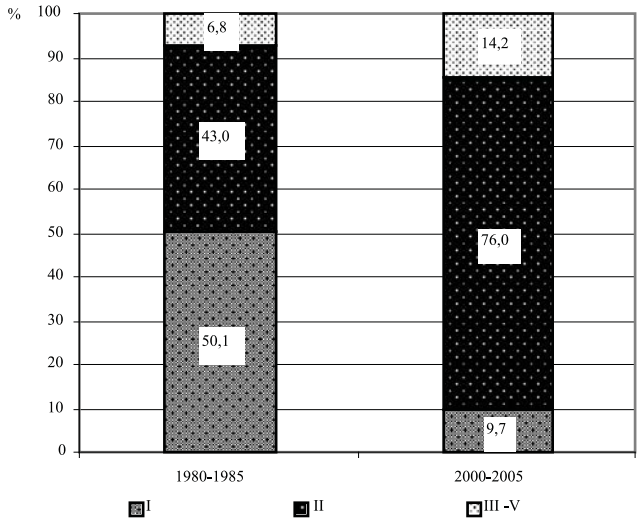



*Рис. 4. Результаты распределения школьников по группам здоровья, %*

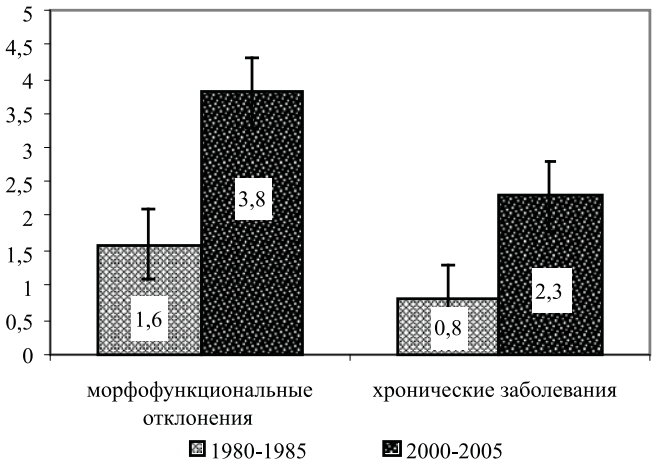



*Рис. 5. Количество морфофункциональных отклонений по физическому развитию и хронических заболеваний в г. Омске на одного школьника*

Несмотря на постепенное улучшение показателей санитарно-эпидемиологического благополучия общеобразовательных учреждений, показатели здоровья (заболеваемость, патологическая пораженность, физическое развитие, распределение по группам здоровья, группам занятий физической культурой) второго поколения школьников были существенно хуже чем у первого поколения. Изменилась сила корреляционной связи в системе «причинный фактор – следствие».

Для принятия адекватных управленческих решений в области охраны здоровья школьников с учетом изменившихся условий воспитания и обучения необходима организация мониторинга факторов образовательного процесса и здоровья школьников [3, 5, 6]. Данная мониторинговая система должна играть значимую роль

в эффективной диагностике и решении проблем сохранения и укрепления здоровья школьников, своевременно устанавливать факторы риска для здоровья, осуществлять их оценку; прогнозировать здоровье школьников; определять неотложные и долгосрочные мероприятия по предупреждению их негативного воздействия; а также своевременно информировать органы исполнительной и законодательной власти. Комплексная оценка показателей в системе «условия воспитания и обучения – здоровье школьников» послужит основанием для пересмотра действующих гигиенических нормативов к условиям воспитания и обучения.

## Список литературы

1. Гудинова Ж.В. Научные основы социально-гигиенического мониторинга инвалидности детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Омск, 2005. – 38 с.

2. Дедюлина Н.В. Гигиеническая оценка здоровья детей дошкольного возраста г. Омска на рубеже веков: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Омск, 2005. – 19 с.

3. Демакова Л.В. Сравнительная гигиеническая оценка здоровья двух поколений школьников г. Омска: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Омск, 2008. – 23с.

4. Использование унифицированных подходов к изучению динамики состояния здоровья школьников 13-15 лет в СССР и ГДР / Н.А. Ананьева [и др.] // Гигиена и санитария. – 1991. – № 3. – С. 68-70.

5. Новикова И.И. Гигиеническая оценка закономерностей формирования здоровья школьников крупного промышленного центра: автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Омск, 2006. – 40 с.

6. Новые подходы к мониторингу здоровья школьников / А.Г. Румянцев и др. // Рос. педиатрический журн. – 2004. – № 3. – С. 4–7.

7. Оценка нервно-психического здоровья и психофизиологического статуса детей и подростков при профилактических медицинских осмотрах: пособие для врачей / Минздравсоцразвития РФ; ГУ Научный центр здоровья детей РАМН ; НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков; утв. Л.С. Балева, протокол № 6 от 23.12.2004г. – М., 2005. – 106 с.

8. Сауткин М.Ф. Материалы многолетних исследований физического развития школьников / М.Ф. Сауткин, Г.И. Стунеева // Здравоохр. Рос. Федерации. – 2005. – № 1. – С. 55–57.

9. Состояние здоровья и физическая активность современных подростков / Л.М. Сухарева [и др.] // Гигиена и санитария. – 2002. – № 3. – С. 52–55.

10. Кучма В.Р. Медико-профилактические основы обучения и воспитания детей: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 528 с.

## References

1. Gudinova JV. Scientific bases of socio- hygienic monitoring disability in children: Author. dis. ... Dr. med. Sciences. / JV Gudinova Omsk, 2005. 38.

2. Dedyulin N.V. Hygienic assessment of preschool children's health in Omsk at the turn of the century: Author. dis... cand. honey. Sciences. Omsk 2005. 19.

3. Demakov L.V. Comparative hygienic evaluation of health of two generations of schoolchildren Omsk: Author. dis... cand. honey. Sciences. / LV Demakov. Omsk, 2008. 23.

4. Using a unified approach to the study of the dynamics of the health status of school children 13-15 years in the USSR and GDR / NA Ananeva [etc.] // Hygiene and Sanitation. 1991. no. 3. Pp. 68-70.

5. Novikov I. Hygienic evaluation of students' health laws of formation of large industrial center: Author. dis.... Dr. med. Sciences / II Novikov. Omsk, 2006. 40.

6. New approaches for monitoring the health of schoolchildren / AG Rumyantsev, etc. / / Rus. Pediatrics journal. 2004. no. 3. pp. 4–7.

7. Evaluation of mental health and psycho-physiological status of children and adolescents with preventive medical examinations: A guide for doctors / Health Minister, Research Center for Children's Health, Institute of Hygiene and health of children and adolescents; ratified. LS Balewa, protocol number 6 of 23.12.2004. Moscow, 2005. 106.

8. Sautkin M.F. Materials long-term studies of the physical development of pupils / MF Sautkin GI Stuneeva / / Health Sector. Ros. Federation. 2005. no. 1. pp. 55–57.

9. Health and physical activity of modern teenagers / L.M. Sukharev [etc.] // Hygiene and Sanitation. 2002. no. 3. pp. 52–55.

10. Kuchma V.R Medical and preventive basis of training and education of children: manual / VR Kuchma. M.: GEOTAR Media, 2005. 528.

**Рецензенты:**

Блинова Е.Г., д.м.н., профессор кафедры общей гигиены с курсом гигиены детей и подростков, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», г. Омск;

Турчанинов Д.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены с курсом питания человека, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», г. Омск.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 316.356.2:314.3(571.13)

# ФОРМИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СЕМЕЙ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

**[1]Денисов А.П., [2]Бабенко А.И., [1]Банюшевич И.А., [3]Куцевал Е.В.**

*[1]ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, Омск, e-mail: denap144@mail.ru;*

*[2]ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» СО РАМН;*

*[3]ФКУ ГБ МСЭ по Омской области, Омск*

В современных условиях проблема рождения и воспитания здорового поколения приобретает особую значимость. Представляет определенный интерес процесс образования семей. Проведено исследование различных типов семей, определены факторы, влияющие на рождение ребенка. На основе социологического опроса женщин, имеющих детей раннего возраста, изучен процесс формирования различных типов семей. При исследовании было выделено пять типов семей в зависимости от возраста женщин, их брачного статуса и числа детей в семье. Ни в одной из исследуемых групп женщины не могли быть полностью уверены в регистрации брака с отцами своих будущих детей. Отмечена тенденция к формированию брака без юридического оформления, выявлены причины, побудившие женщин не регистрировать брак с отцом ребенка, причины рождения внебрачных детей. Основными причинами, побудившими женщин не регистрировать брак были – нежелание отца ребенка регистрировать брак, злоупотребление им алкоголем или наркотическими средствами. У значительной части женщин всех типов семей рождение ребенка происходило в результате случайных беременностей.

**Ключевые слова: условие и образ жизни семьи; рождаемость, планирование семьи**

# FORMATION OF VARIOUS TYPES OF FAMILIES IN THE OMSK REGION

**[1]Denisov A.P., [2]Babenko A.I., [1]Banyushevich I.A., [3]Kutseval E.V.**

*[1]Omsk state medical Academy, Omsk, e-mail: denap144@mail.ru;*

*[2]Research institute of complex problems of hygiene and occupational diseases from the Russian Academy of Medical Science, Novokuznetsk;*

*[3]The main Bureau of medical-social examination of the Omsk region, Omsk*

In modern conditions the problem of the birth and education of healthy generation gains the special importance. Represents a certain interest process of formation of families. Research of various types of families is conducted, the factors influencing the birth of the child are defined. On the basis of sociological poll of the women having children of early age, process of formation of various types of families is studied. At research five types of families depending on age of women, their marriage status and number of children in a family were allocated. In one of studied groups of the woman couldn't be completely sure of registration of marriage with fathers of the future children. The tendency to marriage formation without legal registration is noted, the reasons which have induced women not to register marriage with the father of the child, the reason of the birth of illegitimate children are established. The main reasons which have induced women not to register marriage were – unwillingness of the father of the child to register marriage, abuse of it alcohol or drugs. At considerable part of women of all types of families the birth of the child resulted from casual pregnancies.

**Keywords: condition and family way of life; birth rate, family planning**

Переход к новому типу воспроизводства населения, изменение количества детей в семье и их ценности тесно взаимосвязаны с формированием семейной структуры, условиями и образом жизни семьи. Происходящее изменение функций семьи, многообразие типов семей, особенности состояния их здоровья [3,4] и демографического поведения, а также проблема реформирования системы здравоохранения в современных условиях требуют всестороннего анализа здоровья населения и разработки мер профилактики на более глубоком, семейном уровне [1, 6, 7, 8].

**Цель исследования:** Проанализировать процесс формирования различных типов семей на основе социологического опроса женщин, имеющих детей раннего возраста.

## Материалы и методы исследования

Для исследования было выделено пять типов семей. Полные семьи – семьи, образованные женщинами в возрасте 18 лет и старше, состоящими в браке, имеющими одного-двух детей, один из которых был не старше трех лет, за исключением первородящих женщин 30 лет и старше (I группа); семьи, образованные матерями в возрасте менее 18 лет, в том числе входящими в состав полных и неполных семей (II группа); семьи, образованные первородящими женщинами в возрасте 30 лет и старше, в том числе входящими в состав полных и неполных семей (III группа), многодетные семьи, в том числе входящие в состав полных и неполных семей (IV группа); семьи, воспитывающие внебрачных детей, в том числе входящие в состав многодетных, а также образованные женщинами в возрасте 17 и менее и первородящими женщинами 30 лет и старше (V группа). Число единиц наблюдения по группам составило соответственно 347; 228; 235; 231 и 293.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учтенных признаков [2, 5]. Вычислялись средние величины, экстенсивные и интенсивные показатели, анализ динамических рядов. Для сравнительной характеристики и выявления основных закономерностей формирования различных типов семей и состояния здоровья детей, воспитывающихся в них, использовался критерий t – Стьюдента.

## Результаты исследования и их обсуждение

Социологический опрос женщин показал, что наименьшая длительность знакомства, предшествующего вступлению женщин в интимную связь с отцом ребенка, была среди женщин II и V групп, а соответственно – 5,3 и 4,4 % детей у них вообще родились от случайных связей. Следует отметить, что зачатие в 24,5 % семей I группы, в 40,9 % – III и в 16,3 % – IV происходило вне брака. При этом вели совместное хозяйство, то есть фактически проживали в консенсуальном браке 18,9 % семей I группы, 28,0 % – III и 13,2 % – IV, а собственно в зарегистрированном браке находились до рождения ребенка лишь 51,9 % семей I группы, 32,0 % – III и 61,4 % – IV. Все зачатия во II и V группах происходили вне брака. Таким образом, наблюдалась тенденция к формированию брака без его юридического оформления через стадию совместного проживания партнеров.

Распределение мнений респондентов о возможности регистрации брака с отцом ребенка (в %)

| Мнения | Группы | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV | V |
| Да, была уверена | 87,6 | 46,8 | 67,7 | 83,7 | 41,1 |
| Нет, но хотела | 6,6 | 39,3 | 13,7 | 12,2 | 40,5 |
| Это было неважно | 5,8 | 13,9 | 18,6 | 4,1 | 19,3 |
| Всего | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Как следует из таблицы, даже женщины I группы в 12,4 % части случаев не рассчитывали на регистрацию брака, либо это было им неважно, то есть в принципе они не исключали создание первично неполной семьи (часть зачатий происходила вне брака). У респондентов II группы в 53,2 % случаев было такое же мнение. Доля матерей III группы, не придающих значения будущему статусу создаваемой семьи, несколько снижалась, но оставалась на достаточно высоком уровне – 32,3 %. Удельный вес таких респондентов в IV группе был относительно невысок – 16,3 %. Следует отметить, что самая большая доля респондентов, не придающих значения факту регистрации брака (59,8 %), была среди женщин V группы, что соответствовало типу семьи, образованному ими в будущем. Различия были статистически значимы ($t = 2,17$; $p < 0,05$).

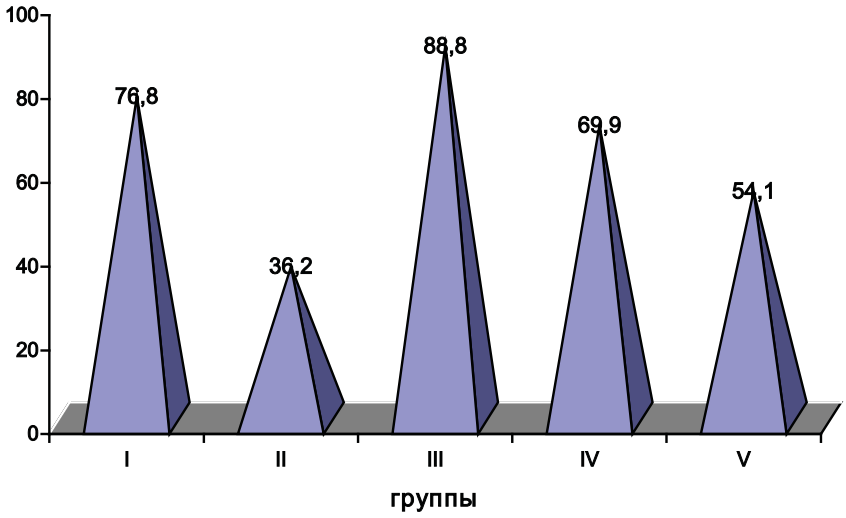
Таким образом, ни в одной из групп матери не могли быть полностью уверены в регистрации брака с отцами своих будущих детей. Вероятно, это является одной из главных причин увеличения внебрачной рождаемости. В то же время очень немногие женщины считали возможным воспитывать ребенка без отца. Сознательное создание неполных материнских семей явление скорее вынужденное, представляющее реализацию материнского инстинкта женщины в случае отсутствия подходящих кандидатов в мужья. Другим свидетельством этого является то, что даже при условии создания всех необходимых условий на повторное рождение внебрачного ребенка решилась бы лишь незначительная часть женщин: 7,7 % – в I; 12,2 % – во II; 10,9 % – в III; 4,3 % – в IV и 14,7 % – в V группе. Весьма вероятно, что часть ответов вызвана отсутствием по каким-то причинам возможности родить ребенка в браке. В таком случае фактически желающих родить ребенка вне брака еще меньше. Не исключено, что определяющее значение в развитии тенденции роста сохраненных добрачных зачатий имеют желание женщины родить ребенка и ее настойчивость в регистрации брака с его отцом. В других случаях внебрачные зачатия заканчиваются абортами, либо реализуются в неполные материнские семьи.

При анализе семейного положения респондентов, установлено, что лишь 67,2 % семей, воспитывающих детей вне брака, признали свои семьи неполными. Возможно, это означало проживание женщины в незарегистрированном браке с отцом ребенка или другим мужчиной, либо нежелание женщины по каким-то причинам считать себя матерью-одиночкой. Самый высокий удельный вес таких женщин наблюдался среди юных матерей этой группы (73,8 %).

Причины, побудившие женщин не регистрировать брак с отцом ребенка, были

различными. В 42,5% случаев это было нежелание отца ребенка регистрировать брак, в 13,2% – желание женщины создать неполную семью, в 11,6% – злоупотребление отца алкоголем или употребление им наркотиков, в 10,1% – состояние его в браке, у 22,7% респондентов имелись другие причины.

По результатам опроса матерей большая часть из них в I, III, IV и V группах планировали рождение ребенка (рисунок).




*Доля матерей, планировавших рождение ребенка (в %)*

Поскольку мнения матерей анализировались после рождения ребенка и таким образом зачастую отражали уже фактическое или даже желаемое представлениу женщины на данный момент. Они не совсем объективны, так как респонденту далеко не всегда удается исключить влияние своей точки зрения по этому поводу на момент времени опроса, а не собственно состоявшегося когда-то события. Например, вызывает явное сомнение планирование рождения детей 36,2% женщин II группы. Поэтому необходимо провести анализ причин рождения детей. Он показал, что у женщин I группы лишь в 80,4% случаев отмечалось плановое рождение ребенка в полной семье. Среди остальных причин наиболее значащими являлись: не решилась на аборт, и отец ребенка обещал жениться. Для респондентов II группы ведущими причинами рождения ребенка были: не решилась на аборт (26,3%), позднее диагностирование беременности (22,3%), отец полюбит ребенка и женится (16,3%). В III группе ведущим мотивом было плановое рождение ребенка в полной семье – 58,2% случаев. В то же время относительно большая доля респондентов (17,7%), напротив, родила ребенка с целью создания неполной семьи, так как, по их мнению, у них не было шансов на удачный брак, что достаточно закономерно, поскольку 38,2% этой группы составляли незамужние женщины. Заслуживает внимания, что женщины IV группы планировали рождение ребенка только в 67,1% случаев. В то же время 16,8% из них не решились на аборт, либо имелось позднее диагностирование беременности – 7,4% случаев. В V группе рождение ребенка с целью создания неполной материнской семьи наблюдалось лишь у 29,5% респондентов. Несколько меньшая часть из них не решились на аборт. Довольно значительная доля женщин была введена в заблуждение обещаниями отца ребенка зарегистрировать брак, либо надеялась рождением ребенка побудить его сделать это. В 7,4% случаев отмечался парадоксальный ответ «плановое рождение ребенка в полной семье». Однако 32,8% женщин этой группы, по их мнению, жили в браке, однако он не был юридически зарегистрирован. Следовательно, рождение внебрачного ребенка у подавляющего большинства одиноких матерей не планировалось. Достаточно весомой причиной, особенно для женщин II группы, была надежда на заключение брака после рождения ребенка. В то же время у значительной части респондентов всех групп рождение детей происходило в результате случайных беременностей. Таким образом, твердой сознательной установки на рождение ребенка не было даже во всех типах полных семей.

## Выводы

Формируется устойчивая тенденция к рождению и воспитанию детей вне юридически заключенного брака. В то же время рождение и воспитание детей вне брака является вынужденным явлением. Основными же мотивами, побудившими женщин не регистрировать брак с отцом ребенка, были нежелание отца ребенка и злоупотребление им алкоголем или наркотическими средствами. Способствовали рождению внебрачного ребенка злоупотребление женщин алкоголем и воспитание будущей матери в неполной семье. Значительная доля внебрачных детей рождалась от нежеланных беременностей. Рождение ребенка для значительной части семей не являлось планируемым событием.

## Список литературы

1. Баранов А.А. Государственная политика в области охраны детей / А.А. Баранов, Ю.Е. Лапин. – М.: Союз педиатров России, 2009. – 349 с.

2. Захаренков В.В. Информационные технологии в здравоохранении как инструмент демографической политики / В.В. Захаренков, И.В. Виблая //Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2013. – № 1. – С. 177–179.

3. Ляпин В.А. Здоровье населения промышленного центра Западной Сибири // Сибирь-Восток. – 2003. – № 7 (67). – С. 17–19.

4. Ляпин В.А. Сравнительная характеристика показателей потерь здоровья населения разных возрастных групп // Здоровье населения и среда обитания. – 2004. – № 8 (137). – С. 9–12.

5. Корягина Ю.В. Использование информационных технологий для исследования временных и пространственных свойств человека / Ю.В. Корягина, С.В. Нопин // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 4. – С. 40–40.

6. Полунина Н.В. Роль участкового педиатра в формировании здоровья детей раннего возраста / Н.В. Полунина, Л.В. Кудряшова // Рос. мед. журнал. – 2010. – № 4. – С. 3–7.

7. Щепин О.П. Диспансеризация и современное здравоохранение России. Сообщение 2. Диспансерный метод как инструмент профилактического подхода в здравоохранении / О.П. Щепин., О.Е. Петручук, Р.В. Коротких, Ф.А. Давлетшин // Пробл. соц. гигиены, здравоохр. и истории медицины. – 2011. – № 3. – С. 4–7.

8. Равдугина Т.Г. Медико-социальные проблемы охраны жизни и здоровья детей // Вестник Омского юридического института. – 2007. – № 1. – С. 109–113.

## References

1. Baranov A.A., Lapin Yu.E. State policy in the children protection area. M.: Souz Pediatrov Rossii, 2009, 349 p.

2. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. Public health information technologies as a tool of demographic policy. Biulleten Natsionalnogo Nauchno-Issledovatelskogo Instituta Obschestvennogo Zdoroviya, 2013, 1:177–179.

3. Lyapin V.A. Population health in industrial centre of West Siberia. Siberia-East, 2003, 7(67):17–19.

4. Lyapin V.A. A comparative characteristics of health loss indicators in different age population groups. Zdorovie Naseleniya I Sreda Obitaniya, 2004, 8(137): 9–12.

5. Koriagina Yu.V, Nopin S.V. Using of information technologies to analyze temporal and spatial properties of human. Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya, 2004, 4:40–44.

6. Polunina N.V., Kudryashova L.V. The role of district pediatrician in the early age children health forming. Ros. Med. Zhurnal, 2010, 4:3–7.

7. Schepin O.P., Petruchuk O.E., Korotkikh R.V., Davletshin F.A. Dyspensary system and current public health in Russia. Report 2. Dispensary method as a tool for preventive approach in health care. Probl. Sots. Gigieny, Zdravookhr. i Istorii Meditsiny, 2011, 3: 4–7.

8. Ravdugina T.G. Medical and social problems in life and health protection of children. Vestnik Omskogo Yuridicheskogo Instituta, 2007, 1:109–113.

**Рецензенты:**

Корягина Ю.В., д.б.н., профессор кафедры анатомии, физиологии, спортивной медицины и гигиены Сибирского государственного университета физической культуры (СибГУФК), г. Омск;

Ляпин В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии, физиологии, спортивной медицины и гигиены Сибирского государственного университета физической культуры (СибГУФК), г. Омск.

Работа поступила в редакцию 06.03.2014.

УДК 616.611-002-053.2-036

# ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ

**Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Калинина З.Н.**

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: irbryanceva@yandex.ru.*

В статье приводятся и обсуждаются результаты наблюдения 139 детей, госпитализированных по поводу дебюта гломерулонефрита. Впервые проведена комплексная оценка иммунного статуса у детей в момент манифестации и в динамике заболевания с изучением особенностей клеточного, гуморального звеньев иммунитета, цитокинового статуса. Установлено, что активность иммунного воспаления при остром гломерулонефрите максимальна лишь в периоде манифестации. Напротив, при формировании хронического течения заболевания активация иммунной системы характеризуется более глубокими изменениями и сохраняется на высоком уровне в течение всего срока наблюдения. Изучение показателей иммунного статуса у детей позволило определить прогностическую значимость отдельных иммунологических показателей в определении риска развития хронического гломерулонефрита в детском возрасте. На основании многофакторного анализа результатов комплексной динамической оценки показателей гуморального, клеточного иммунитета, а также цитокинового статуса определены статистически значимые иммунные предикторы, позволяющие прогнозировать характер течения гломерулонефрита у детей школьного возраста, начиная с момента его манифестации, что может позволить своевременно начинать патогенетическую терапию в соответствии с тяжестью иммунопатологического процесса и улучшить дальнейший прогноз.

**Ключевые слова: гломерулонефрит, иммунный статус, дети, прогноз**

# IMMUNE STATUS' DYNAMICS IN ACUTE AND CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

**Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G., Razyinkova N.S., Kalinina Z.N.**

*Kursk state Medical University, Kursk, e-mail: irbryanceva@yandex.ru.*

Results of the long-term following up of 139 children who have been hospitalized with manifestation of glomerulonephritis are observed. Complex assessment of immune system including studying of the peculiarities of cellular, humoral immunity and cytokine status in children at manifestation and further during the course of the disease was conducted for the first time. It was found that activity of the immune inflammation in acute glomerulonephritis is maximal just during manifestation. In case of chronic course of disease Immune system activation was characterized by more prominent changes which persisted at the high level during the time of following up. The results of assessment of immune status in such children allowed to determine the prognostic value of different immunological measurements in determining of risk chronic glomerulonephritis development in childhood. Beginning from the moment of manifestation of the disease statistically significant immune predictors which allow to make prognosis of the course of glomerulonephritis in school aged children were determined on base of multifactor analysis of the results of complex dynamic assessment of humoral, cellular immune factors and cytokines what may lead to early initiation of pathogenetic therapy corresponding to the severity of immunopatological process and improvement of further prognosis of the disease.

**Keywords: glomerulonephritis, immune status, children, prognosis**

В современной клинической практике особую актуальность представляет проблема ранней диагностики и своевременного адекватного лечения гломерулонефрита (ГН) у детей, что обусловлено как высокой распространенностью заболевания, так и тяжестью его течения, сложностью терапии и неоднозначностью прогноза [2, 5].

В последние годы среди гломерулонефритов, манифестирующих в детском возрасте, отмечается существенное увеличение частоты развития хронических форм [9]. В науке и практике окончательно не решен вопрос, трансформируется ли острый гломерулонефрит (ОГН) в хронический (ХГН), или иммунопатологический процесс имеет первично хроническое течение [1, 3]. По-прежнему прогнозировать течение и исход заболевания в каждом отдельном случае весьма затруднительно.

По имеющимся данным гломерулонефрит рассматривают как иммуноопосредованное заболевание с диффузным пролиферативно-экссудативным поражением клубочкового аппарата почек, обусловленное дисбалансом регуляторных механизмов иммунокомпетентных клеток и клеток почечного клубочка с вовлечением в патологический процесс других компонентов почечной ткани [4, 5]. Однако значение отдельных иммунных нарушений в формировании гломерулонефрита, особенно у детей, остается мало изученным, нет единого мнения о дифференцированных механизмах иммунопатогенеза острого и хронического гломерулонефритов.

До настоящего времени по-прежнему не решены вопросы оценки прогноза течения и исхода гломерулонефрита, возникшего в детском возрасте, на основании анализа

изменений клинико-лабораторных показателей в начальной стадии заболевания [2, 6].

**Цель исследования** – изучить показатели иммунного статуса в момент манифестации и в динамике заболевания при остром и хроническом гломерулонефрите у детей.

## Материалы и методы исследования

С 2000-го по 2012 год на базе ОГУЗ «Областная детская клиническая больница г. Курска» нами было проведено комплексное общеклиническое обследование 139 детей в возрасте 7–16 лет (средний возраст 10,03 ± 0,09 года) с впервые возникшими проявлениями гломерулонефрита. Критериями включения в исследование являлись дети с впервые возникшими проявлениями гломерулопатий в возрасте от 7 до 16 лет, госпитализированные в период манифестации заболевания, не имеющие нефротического синдрома, сопутствующей соматической и наследственной патологии, затрудняющей или делающей невозможной постановку диагноза и интерпретацию лабораторных показателей, информированное согласие больных или родственников на участие в исследовании. Разрешение этического комитета на проведение исследования получено. В качестве контрольной группы обследованы 20 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Во всех случаях осуществлялся ретроспективный и проспективный анализ первичной медицинской документации (амбулаторная карта больного, история болезни стационарного больного), при этом оценивали анамнестические данные, клинический статус, гематологические, биохимические показатели; проводилось комплексное иммунологическое обследование.

Оценку иммунного статуса детей проводили путем определения уровня $C_3$-,$C_{3a}$-компонентов комплемента, ЦИК, содержания показателей гуморального иммунного ответа (IgA, IgM, IgG, $CD20^+$-лимфоцитов), клеточного иммунитета ($CD3^+$-, $CD4^+$-, $CD8^+$-, $CD25^+$-, $CD95^+$-, $CD3^+$-HLA-DR-лимфоцитов), концентрации провоспалительных (ИЛ-1β, ФНО, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-1Ra) цитокинов [8].

В исследовании все дети с гломерулонефритами были госпитализированы впервые 3,0 ± 0,82 дня от момента появления клинической симптоматики. В дальнейшем наблюдение за пациентами осуществляли в течение года от дебюта заболевания. Лабораторные тесты и оценку состояния проводили при поступлении, через 45 дней и через год от начала заболевания.

По окончании 12 месяцев наблюдения ретроспективно дети были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания. При наличии мочевого синдрома более одного года диагностировали хронический гломерулонефрит. Клиническая форма заболевания устанавливалась на основании классификации, принятой на Всесоюзном симпозиуме в г. Виннице (1976 г.) [5]. Таким образом, из 139 наблюдавшихся детей у 103 (74 %) было отмечено клиническое выздоровление – «острый гломерулонефрит», а у 36 (26 %) диагностирован «хронический гломерулонефрит».

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднюю арифметическую (M) и среднее квадратичное отклонение (σ). Достоверность различий сравниваемых показателей определяли с помощью *t* критерия Стьюдента. Для оценки зависимости параллельных изменений качественных и количественных показателей рассчитывали коэффициенты ранговой (Спирмена) и линейной (Пирсона) корреляции, дискриминантный анализ. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$ [7].

## Результаты исследования и их обсуждение

Нами было проведено сравнительное изучение иммунологических показателей в момент манифестации и в динамике заболевания для определения их роли в формировании хронического исхода заболевания (табл. 1).

Установлено, что в периоде начальных проявлений при остром и хроническом гломерулонефрите в сыворотке крови отмечается достоверно значимое снижение $C_3$- и $C_{3a}$-компонентов комплемента, повышение содержания ЦИК, более выраженное у детей с ХГН, что может свидетельствовать об активации системы комплемента, усилении образования и замедлении элиминации иммунных комплексов (табл. 1).

У детей обеих групп наблюдалось снижение относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов и повышение уровня основных классов иммуноглобулинов – IgA, IgG, IgM.

Кроме того, у пациентов с ОГН было установлено достоверное повышение абсолютного содержания $CD3^+$-лимфоцитов в 1,5 раза по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,05$), в то время как в группе с ХГН статистических отличий от контроля не выявлено. Уровень Т-хелперов ($CD4^+$-лимфоцитов) при остром и хроническом течении гломерулонефрита был в 1,3 и 1,5 раза соответственно выше показателя здоровых детей ($p < 0,05$). Содержание цитотоксических $CD8^+$-лимфоцитов у пациентов с ОГН достоверно не отличалось от контрольных значений, а у детей с хроническим ГН концентрация $CD8^+$-лимфоцитов оказалась в 1,3 раза выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Экспрессия активационных маркеров CD25, CD95, HLA-DR у больных с ХГН была выше здоровых детей в 1,5; 1,7; 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$) (табл. 1). Выявленные особенности, возможно, свидетельствуют о развитии активного иммунного воспаления и тем самым могут быть маркерами более неблагоприятного прогноза, формирования хронического течения заболевания.

Период активных проявлений ГН у пациентов обеих групп характеризовался провоспалительной цитокинемией (табл. 2).

**Таблица 1**

Иммунные нарушения в периоде манифестации гломерулонефрита у детей

| Показатели | Единицы измерения | Контрольная группа | Острый гломерулонефрит | Хронический гломерулонефрит |
|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 |
| $C_3$-компонент комплемента | мг/л | 72,67 ± 4,23 | 64,01 ± 3,16*1 | 49,80 ± 3,18*1,2 |
| $C_{3a}$-компонент комплемента | нг/мл | 43,77 ± 3,59 | 29,35 ± 2,93*1 | 20,84 ± 1,81*1,2 |
| ЦИК | у.е. | 29,242,50 | 40,93 ± 4,09*1 | 64,33 ± 5,79*1,2 |
| $CD20^+$-лимфоциты | % | 14,73 ± 3,33 | 9,10 ± 0,83*1 | 7,40 ± 0,67*1,2 |
| | $10^9$/л | 0,38 ± 0,04 | 0,15 ± 0,01*1 | 0,20 ± 0,02*1,2 |
| IgA | г/л | 1,15 ± 0,09 | 1,56 ± 0,14*1 | 2,09 ± 0,19*1,2 |
| IgG | г/л | 11,06 ± 1,08 | 15,47 ± 1,14*1 | 18,93 ± 1,60*1,2 |
| IgM | г/л | 1,45 ± 0,15 | 1,94 ± 0,21*1 | 2,84 ± 0,25*1,2 |
| $CD3^+$-лимфоциты | % | 55,76 ± 1,62 | 59,50 ± 6,54 | 54,90 ± 4,94 |
| | $10^9$/л | 1,22 ± 0,10 | 1,79 ± 0,17*1 | 1,49 ± 0,14 |
| $CD4^+$-лимфоциты | % | 33,56 ± 2,89 | 38,60 ± 3,56 | 41,01 ± 3,51*1 |
| | $10^9$/л | 0,48 ± 0,04 | 0,62 ± 0,05*1 | 0,70 ± 0,06*1 |
| $CD8^+$-лимфоциты | % | 28,57 ± 2,76 | 29,01 ± 2,61 | 33,01 ± 2,97 |
| | $10^9$/л | 0,40 ± 0,04 | 0,48 ± 0,03 | 0,52 ± 0,42*1 |
| $CD3^+$-HLA-DR-лимфоциты | % | 8,19 ± 0,81 | 12,84 ± 1,41*1 | 18,90 ± 1,70*1,2 |
| | $10^9$/л | 0,22 ± 0,01 | 0,27 ± 0,02*1 | 0,32 ± 0,03*1,2 |
| $CD25^+$-лимфоциты | % | 10,36 ± 0,57 | 13,12 ± 1,18*1 | 15,25 ± 1,53*1,2 |
| | $10^9$/л | 0,24 ± 0,01 | 0,29 ± 0,01*1 | 0,34 ± 0,02*1,2 |
| $CD95^+$-лимфоциты | % | 3,91 ± 0,48 | 4,54 ± 0,41*1 | 6,01 ± 0,54 *1,2 |
| | $10^9$/л | 0,11 ± 0,01 | 0,15 ± 0,01*1 | 0,19 ± 0,01 *1,2 |

Примечание. В этой и последующих таблицах: 1. * – ($p < 0,05$). 2. Цифра рядом со звездочкой указывает на группу, по отношению к которой различия достоверны.

**Таблица 2**

Содержание цитокинов в сыворотке крови детей в периоде манифестации гломерулонефрита

| Показатели | Единицы измерения | Контрольная группа | Острый гломерулонефрит | Хронический гломерулонефрит |
|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 |
| ИЛ-1β | пг/мл | 3,24 ± 0,37 | 6,68 ± 0,60*1 | 7,46 ± 0,67*1 |
| ФНО | пг/мл | 8,06 ± 0,72 | 42,61 ± 4,69*1 | 36,01 ± 3,30*1 |
| ИЛ-8 | пг/мл | 51,40 ± 5,21 | 85,41 ± 7,67*1 | 74,81 ± 8,01*1 |
| ИЛ-4 | пг/мл | 9,73 ± 0,88 | 24,52 ± 2,70*1 | 11,46 ± 1,21*2 |
| ИЛ-1Ra | пг/мл | 212,40 ± 20,59 | 196,09 ± 20,46 | 94,42 ± 8,49*1,2 |

При этом концентрация ИЛ-1β повышалась при остром течении заболевания в 2,1 раза, а у детей с ХГН – в 2,3 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Уровень ФНО увеличивался у пациентов с ОГН в 5,3 раза, у детей с хроническим течением заболевания – в 4,5 раза по отношению к контрольным значениям ($p < 0,05$), а содержание ИЛ-8 оказалось выше контроля у детей с ОГН в 1,7 раза, а при ХГН – в 1,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Выявленное нами статистически значимое повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНО, ИЛ-8) может свидетельствовать о высокой активности иммунного воспаления на начальном этапе заболевания и его патогенетической значимости в развитии данной патологии.

Уровень ИЛ-1Ra у обследованных детей с ХГН оказался в 2,3 раза ниже показателей здоровых, в то время как у пациентов с ОГН статистических отличий от контроля не установлено ($p < 0,05$). Концентрация ИЛ-4 у детей с острым течением заболевания повышалась и была в 2,5 раза выше контрольных значений. У пациентов с ХГН значительных изменений продукции ИЛ-4 не отмечено ($p < 0,05$) (табл. 2).

Учитывая выявленные иммунные нарушения, представляло интерес дальнейшее изучение показателей иммунного статуса у детей с острым и хроническим гломерулонефритом в динамике – через 45 дней и через 12 месяцев от момента манифестации клинической симптоматики.

Через 45 дней от момента дебюта ГН у пациентов с последующим клиническим выздоровлением на фоне стойкого регресса симптомов заболевания выявлена нормализация уровня $C_3$-, $C_{3a}$-компонентов системы комплемента, ЦИК, концентрации IgA и IgM. Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов компенсировались: увеличилось содержание $CD20^+$-лимфоцитов, практически достигал контрольных значений уровень лимфоцитов с фенотипами $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, снижался уровень $CD25^+$, $CD95^+$, $CD3^+$-HLA-DR-лимфоцитов. Кроме того, к этому сроку наблюдения на фоне снижения содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ФНО, ИЛ-8 достоверно повышалась концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-1Ra и ИЛ-4. Вероятно, при ОГН в динамике происходит постепенное восстановление нарушений иммунного статуса и регресс активности иммунопатологического процесса.

В отличие от ОГН при хроническом течении ГН через 45 дней уровни $C_3$- и $C_{3a}$-компонентов комплемента оставались в 1,4 и 1,3 раза соответственно ниже контрольных значений ($p < 0,05$), а содержание ЦИК оставалось повышенным. Исходно сниженный уровень $CD20^+$-лимфоцитов практически нормализовался. Концентрация IgA и IgG нарастала в динамике и оказалась в 2,3 и 1,8 раза соответственно выше контрольных значений ($p < 0,05$), а IgM – снизилась в 1,7 раза по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). К этому сроку наблюдения отмечалось снижение количества $CD3^+$-лимфоцитов до контрольных значений, уровень $CD4^+$- и $CD8^+$-лимфоцитов, напротив, продолжал повышаться по сравнению с исходными данными. Содержание $CD25^+$-, $CD95^+$- и $CD3^+$-HLA-DR-лимфоцитов нарастало и оказалось в 1,9; в 2,0 и в 1,9 раза соответственно больше контроля ($p < 0,05$).

У детей с ХГН через 45 дней содержание сывороточных цитокинов с провоспалительной активностью продолжало нарастать: ИЛ-1β – в 1,7 раза, ФНО – в 1,3 раза и ИЛ-8 – в 1,4 раза по сравнению с дебютом заболевания ($p < 0,05$), а уровень противовоспалительных цитокинов в динамике существенно не изменялся.

Через 12 месяцев от момента появления клинических симптомов у детей с ОГН достоверно значимых отклонений в иммунном статусе не отмечено, в то время как у пациентов с хроническим течением ГН сохранялись статистически значимые иммунные нарушения. В частности, у этих пациентов содержание $C_3$- и $C_{3a}$-компонентов комплемента оказалось в 1,3 и 1,2 раза соответственно ниже показателей здоровых детей ($p < 0,05$), а уровень ЦИК превышал контрольные значения в 1,7 раза ($p < 0,05$). Кроме того, сохранялась повышенная концентрация IgA и IgG. Содержание $CD3^+$-, $CD4^+$-лимфоцитов практически нормализовалось, а уровень цитотоксических $CD8^+$-лимфоцитов увеличился в динамике и оказался в 1,7 раза выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Экспрессия активационных маркеров CD25, HLA-DR и индуктора апоптоза – CD95 оставалась выше контроля в 1,3; 1,5 и 2,0 раза соответственно ($p < 0,05$). Наряду с этим у больных с ХГН сохранялись признаки дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов.

## Заключение

Таким образом, развитие ОГН у детей характеризуется гиперпродукцией иммуноглобулинов A, M, G, увеличением содержания $CD4^+$-лимфоцитов, гиперэкспрессией активационных маркеров CD25, CD95, HLA-DR, синергичным повышением уровня про- (ИЛ-1β, ФНО, ИЛ-8) и противовоспалительного цитокина ИЛ-4, купирующимися к концу первого года от момента появления первых признаков заболевания.

В отличие от острого, при ХГН в периоде манифестации отмечаются более выраженные и стойкие в динамике иммунные нарушения, характеризующиеся повышенным содержанием иммуноглобулинов A и G, увеличением уровня $CD8^+$-лимфоцитов, гиперэкспрессией маркеров активации (CD25, CD95 и HLA-DR), сохраняющиеся в течение первого года от начала заболевания.

Формирование ХГН у детей сопровождается усугубляющимся в течение первого года заболевания дисбалансом про- (ИЛ-1β, ФНО, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-1Ra) цитокинов.

Максимальной статистической значимостью в прогнозировании развития хронического течения гломерулонефрита у детей обладают: в периоде манифестации – устойчивое снижение уровня $C_3$-, $C_{3a}$-компонентов комплемента, повышение экспрессии CD25, ФНО, ЦИК; через 45 дней от момента начала заболевания – увеличение содержания $CD95^+$-лимфоцитов, ИЛ-1β, ФНО, ИЛ-1Ra, IgA, $CD25^+$-лимфоцитов; через 12 месяцев – увеличение уровня ФНО, экспрессии CD95, HLA-DR.

## Список литературы

1. Борисова Т.П. Прогнозирование исхода острого гломерулонефрита с нефритическим синдромом у детей // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 158–161.

2. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. Клинико-лабораторные особенности гломерулопатий в детском возрасте // Врач-аспирант. – 2012 – № 4. – С. 76–84.

3. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. Прогностические критерии хронизации гломерулопатий в детском возрасте // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 319–323.

4. Жизневская, И.И. Особенности цитокинового профиля при гломерулопатиях у детей / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – Курск, 2013. – № 1. – С. 62–66.

5. Игнатова М.С. Гломерулопатии у детей // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 3. – С. 125–127.

6. Поволяева Ю.А., Хмелевская И.Г. Клинико-иммунологические особенности сахарного диабета I типа у детей, проживающих в Курской области в зависимости от давности заболевания // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 4. – С. 84–89.

7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.

8. Фримель Г. Иммунологические методы. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.

9. Шишкин, А.Н. Особенности течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте / А.Н. Шишкин, Ю.А. Макарова, М.В. Эрман // Терапевт. арх . – 2007. – Т. 79, № 6. – С. 52–56.

## References

1. Borisova T.P. *Perinatologya i pediatrya,* 2010, no.1, pp. 158–161.

2. Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G. *Brach-aspirant*, 2012, no.4, pp. 76–84.

3. Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G. *Fundamentalnye issledovaniya*, 2012, no.7, pp. 319–323.

4. Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»,* 2013, no. 1, pp. 62–66.

5. Ignatova M.S. *Pediatriya,* 2011, no. 3, pp. 125–127.

6. Povolyaeva Y.A., Khmelevskaya I.G. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*, 2010, no. 4, pp. 84–89.

7. Rebrova O.Y. [Statisticheskiy analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTIKA]. M., Media Sfera, 2003. 312 p.

8. Friemel G.M. *Medicina,* 1987. 472 p.

9. Shishkin A.N., Makarova Yu.A., Ehrman M.V. *Therapevticheskiy archiv,* 2007, no. 6, pp. 52–56.

**Рецензенты:**

Юдина С.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск;

Калуцкий П.В., д.м.н., профессор, проректор по научной работе и инновациям, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 616.314-08-039.71+519.688

# ОПТИМИЗАЦИЯ ФОРМЫ ЭЛЕМЕНТА ДУГОВОГО ПРОТЕЗА

**[1]Жолудев С.Е., [2]Кандоба И.Н.**

*[1]ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: zholudev_se@mail.ru;*

*[2]ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Институт математики и механики им. Н.Н. Красовского Уральского Отделения РАН, Екатеринбург, e-mail: kandoba@imm.uran.ru*

В данной работе приводятся результаты математического и численного моделирования напряженно-деформированного состояния (НДС) зубочелюстной системы (ЗЧС), включающей мягкие и костные ткани челюсти, а также восстановленный с помощью шинирующего дугового протеза зубной ряд. Основной целью такого исследования является построение методологии определения индивидуальной оптимальной формы одного из элементов дугового протеза – подкладочного слоя. Здесь под оптимальной формой подкладочного слоя понимается то рациональное распределение его толщины, которое позволяет минимизировать негативное влияние вертикальной нагрузки на ткани протезного ложа. Предлагается одна математическая модель такой задачи оптимизации формы подкладочного слоя. Эта модель относится к классу многокритериальных задач оптимизации области. В ней оптимизируемые критерии характеризуют как величины напряжений, так и равномерность их распределения на контактной границе «подкладка – мягкие ткани». Обсуждаются некоторые подходы к построению конструктивных методов решения исследуемой оптимизационной задачи. В частности, предлагается один численный алгоритм приближенного решения этой задачи, существенно учитывающий ее специфику. Этот алгоритм основан на использовании линейной выпуклой комбинации оптимизируемых критериев и применении специальных вариаций границы подкладочного слоя. Приводятся результаты вычислительных экспериментов с использованием реальных данных.

**Ключевые слова: дуговые протезы, эластическая подкладка, шинирование зубного ряда, математическое моделирование, численное моделирование, напряженно-деформированное состояние, оптимизация формы**

# SHAPE OPTIMIZATION OF ARC PROSTHESIS ELEMENT

**[1]Zholudev S.E., [2]Kandoba I.N.**

*[1]Medical University «Ural State Medical University», the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, e-mail: zholudev_se@mail.ru;*

*[2]FGAOU VPO «Urfa named after the first President of Russia Boris Yeltsin», Institute of Mathematics and Mechanics, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences im. N.N. Krasovskogo, Yekaterinburg, e-mail: kandoba@imm.uran.ru*

The paper presents results of mathematical and numerical simulation of the stress-strain state of a dental system consisting of soft and bone tissue of a jaw, as well as dentition restored by the strut arc prosthesis. The main purpose of this study is to construct a methodology for determining the individual optimal forms of an element of the arc prosthesis, namely, of an underlayment. Here, the optimal form of the underlayment is understood as the rational distribution of its thickness, which allows to minimize the negative influence of the vertical load on the tissues of the prosthetic bed. The mathematical model of such problem of underlayment form optimization is suggested. This model belongs to a class of multicriteria problem of domain optimization. Here the criteria characterize stress values and uniformness of their distribution at a contact boundary “lining – soft tissues”. Some approaches to development of constructive methods of solving the problem are discussed. In particular, one numerical algorithm of approximate solution of this problem is suggested. The algorithm takes into account specific of the problem. The linear convex combination of the criteria and the special variations of a lining boundary are used. The results of numerical experiments with using real data are presented.

**Keywords: arc prostheses, elastic lining, splinting teeth, mathematical and numerical simulation, stress-strain state, shape optimization**

Во многих клинических случаях у пациентов с заболеваниями пародонта врачу-ортопеду приходится проводить планирование конструкции зубных протезов таким образом, чтобы не только восполнить уже отсутствующие зубы, но и провести шинирование сохранившихся элементов зубного ряда. Актуальной проблемой, возникающей при практической реализации такого подхода, является уменьшение негативного воздействия на ткани протезного ложа жевательной нагрузки и увеличение жизненного цикла протеза. Одним из способов решения этой проблемы является использование мягких подкладок между базисом протеза и подлежащей слизистой оболочкой [1].

## 1. Математическая модель и напряженно-деформированное состояние системы «зубы-протез-челюсть»

ЗЧС может рассматриваться как неоднородная конструкция, подверженная воздействию заданной внешней статической нагрузки. Эта конструкция представляет собой объединение конечного числа

упругих однородных сегментов, обладающих различными механическими свойствами. При этом можно считать, что часть внешней границы конструкции жестко закреплена, а к другой ее части прикладывается нагрузка. В этих условиях применение математического аппарата механики сплошной среды позволяет описать распределение напряжений и деформаций в сегментах указанной конструкции с помощью решения краевой задачи для системы дифференциальных уравнений [2, 3].

В исследуемой ситуации особый интерес представляет распределение напряжений и деформаций, возникающих на контактных границах сегмента, соответствующего подкладочному слою. Поскольку воздействие жевательной нагрузки на слизистую оболочку протезного ложа определяется в основном значениями напряжений и деформаций в несущем (фронтальном) сечении протеза и подкладочного слоя, то здесь можно ограничиться рассмотрением плоской неоднородной упругопластической задачи. Решение этой задачи позволяет провести требуемый анализ распределения напряжений и деформаций на контактной границе сегмента подкладочного слоя.

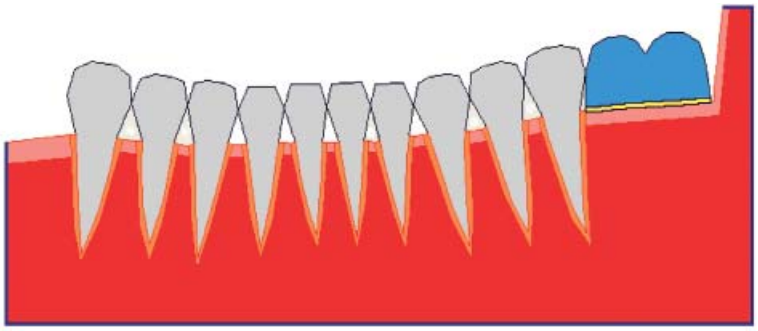


*Рис. 1. Геометрическая модель фрагмента плоского сечения ЗЧС. Сегменты различных тканей ЗЧС и дугового протеза.*

На рис. 1 представлена геометрическая модель фронтального (плоского) сечения фрагмента ЗЧС, построенная на основе рентгенограммы конкретного пациента. На рис. 1, 2, 3 серым цветом отображены сегменты твердых тканей зуба; розовым – сегменты слизистой оболочки; оранжевым – сегменты периодонта; красным – сегменты губчатой кости; светло-голубым – сегмент седловидной части дугового протеза (далее, для краткости, просто – протеза); желтым – сегмент подкладочного слоя.

Механические свойства всех образующих рассматриваемую неоднородную конструкцию однородных сегментов описываются двумя параметрами – модулем Юнга (μ) и коэффициентом Пуассона ($\nu$). Значения этих параметров для различных тканей и материалов индивидуальны. Здесь губчатая кость рассматривается как однородный материал, т.е. считается, что в ней расстояния между включениями во много раз больше размеров этих включений. Значения модуля Юнга и коэффициента Пуассона для различных тканей ЗЧС и материалов приведены в табл. 1. Часть этих данных взята из [3, 4, 5, 10], остальные данные были получены опытным путем. Так, значения упругих параметров пластмассы горячей полимеризации *Vertex* (материал седловидной части протеза) и материала подкладочного слоя (*Mucopren Sof*) были получены в результате испытаний по сертифицированной методике образцов этих материалов на универсальной испытательной машине Zwick Z2.5 в Институте машиноведения Уральского Отделения РАН.

**Таблица 1**

Значения модуля Юнга и коэффициента Пуассона для различных тканей ЗЧС и материалов

| Материал | μ (Па) | ν |
|---|---|---|
| Твердые ткани зуба (дентин, эмаль) | 2500000000 | 0,31 |
| Периодонт | 5800000 | 0,35 |
| Слизистая оболочка (прикрепленная) | 5000000 | 0,5 |
| Губчатая кость (при нормальной относительной плотности) | 6890000 | 0,35 |
| Компактная костная ткань | 15000000000 | 0,3 |
| *Vertex* (седловидная часть дугового протеза) | 2850000000 | 0,39 |
| *Mucopren Soft* (подкладочный слой) | 4830000 | 0,45 |

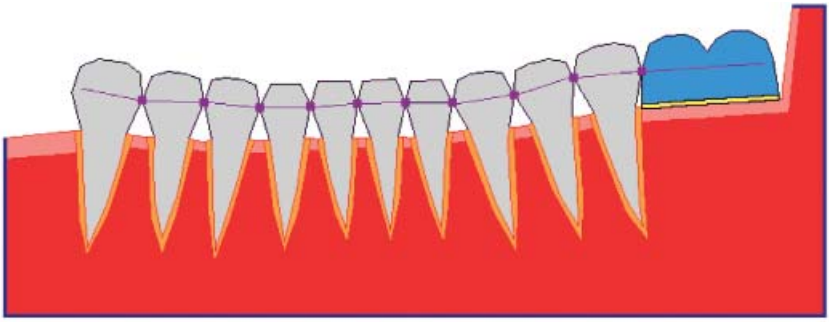


*Рис. 2. Моделирование проволочной шины (ломаная линия фиолетового цвета)*

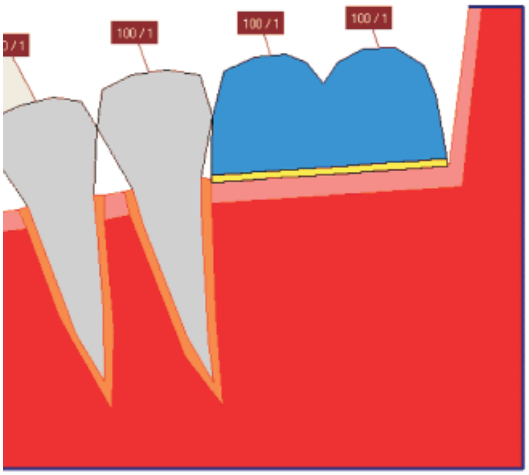



*Рис. 3. Фрагмент модели плоского сечения ЗЧС. Моделирование функциональной статической нагрузки*

Моделирование шин различных типов в рамках плоской геометрической модели плоского сечения фрагмента ЗЧС осуществляется путем создания контактных точек (отрезков) контуров соседних сегментов твердых тканей зубов и сегмента протеза. В частности, шинирование зубного ряда с помощью проволочной шины в геометрической модели ЗЧС описывается набором контактных точек у границ сегментов, соответствующих соединенным шиной зубам и протезу (см. рис. 2). При этом замкнутые ломаные, определяющие границы плоских сечений любой пары соседних зубов и пары зуб-протез, имеют одну общую точку. На рис. 2 маркерами фиолетового цвета указаны контактные точки элементов зубного ряда, объединенных с помощью шины. Далее считается, что в этих точках отсутствуют относительные сдвиги контактирующих сегментов.

Функциональная жевательная нагрузка, прилагаемая через зубы и протез, передается через периодонт на губчатую кость и через подкладочный слой на слизистую оболочку протезного ложа. Такое воздействие на зубы и протез моделируется с помощью внешней статической нагрузки, задаваемой набором внешних сил, приложенным к внешней части контуров сегментов твердых тканей зубов и сегмента протеза. Для каждой силы указывается направление, серединная точка элементарной площадки приложения, величина силы и длина элементарной площадки приложения силы (см. рис. 3). При этом предполагается, что на внешнем контуре сегмента губчатой кости (на рис. 1–3 отображена темно-синим цветом) отсутствуют какие-либо смещения – эта граница жестко закреплена, а на контактных границах смежных сегментов отсутствуют относительные сдвиги. Эти данные позволяют однозначно задать граничные условия для системы дифференциальных уравнений, решение которой описывает НДС плоского сечения исследуемого фрагмента ЗЧС [2].

## 2. Задача оптимизации формы подкладочного слоя. Методы решения

Содержательно задача оптимизации формы подкладочного слоя заключается в следующем. Фиксируются вариант шинирования зубного ряда, форма седловидной части протеза, жевательная нагрузка на зубы и протез, значения упругих параметров материала подкладочного слоя. Требуется определить форму подкладочного слоя (распределение его толщины), для которой напряжения, возникающие на контактной границе «подкладка-слизистая», будут, во-первых, минимальны и, во-вторых, наиболее равномерно распределены на этой контактной границе. Существует мнение [7], что выполнение этих требований позволяет значительно уменьшить негативное влияние вертикальной нагрузки на слизистую оболочку протезного ложа.

Сформулируем математическую постановку этой оптимизационной задачи. Зафиксируем геометрическую форму однородных упругих сегментов (твердые ткани зубов, периодонт, слизистая, губчатая кость, седловидная часть протеза), образующих неоднородную конструкцию. С помощью заранее определенного набора контактных

точек для контуров сегментов смежных зубов и протеза зафиксируем способ шинирования зубного ряда. Зададим на части внешней границы сегментов зубов и протеза напряжения моделирующие один из возможных вариантов воздействия жевательной нагрузки на восстановленный с помощью такого протеза зубной ряд.

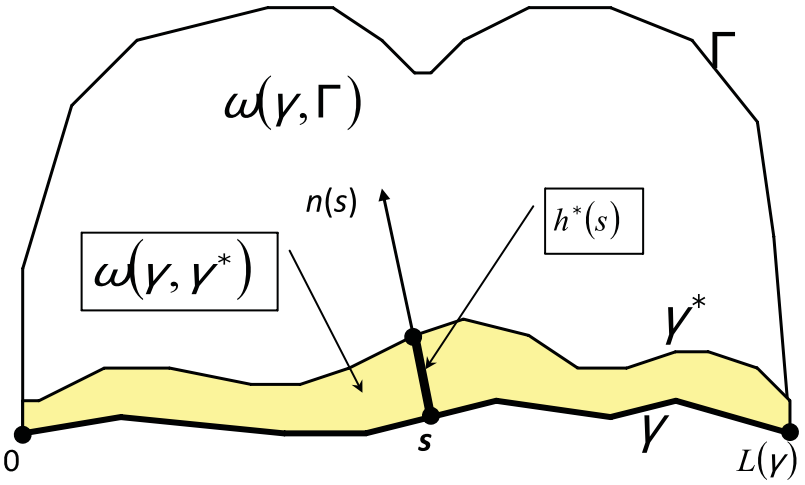



*Рис. 4. Несущее плоское сечение седловидной части дугового протеза*

Рассмотрим сегмент ω(γ, Γ) плоского сечения седловидной части протеза (рис. 4), где через γ и Γ обозначены контактная граница этого сегмента с сегментом слизистой оболочки и его внешняя граница соответственно. На контуре γ зададим натуральный параметр $s \in [0, L(\gamma)]$, где $L(\gamma)$ – длина контура γ. На отрезке $[0, L(\gamma)]$ определим некоторую гладкую функцию $h^*(s)$. Для каждого $s \in [0, L(\gamma)]$ значение этой функции $h^*(s)$ полагается равным длине отрезка, расположенного на внутренней к ω(γ, Γ) нормали $n(s)$ к контуру γ в точке $s$ (см. рис. 4). Такая функция $h^*(s)$ в свою очередь определяет некоторый гладкий контур γ*, который совместно с γ ограничивает дополнительный сегмент ω(γ, γ*), соответствующий подкладочному слою. Здесь контур γ* определяет форму этого подкладочного слоя, где функция $h^*(s)$ $s \in [0, L(\gamma)]$ описывает распределение его толщины. Зафиксируем контуры γ, Γ и положительную величину $P < mes(\omega(\gamma, \Gamma))$, где $mes(\omega(\gamma, \Gamma))$ – площадь сегмента ω(γ, Γ). Зададим в точках контура Γ напряжения $f$, значения которых определяются внешней статической нагрузкой. Задача оптимизации заключается в определении такой гладкой функции $h^*(s)$, $s \in [0, L(\gamma)]$, для которой выполняются следующие условия:

$$\text{I)}\ mes\left(\omega\left(\gamma,\gamma^*\right)\right)=\int_\gamma h(s)ds \le P, \qquad (1)$$

где $mes(\omega(\gamma, \Gamma))$ – площадь сегмента ω(γ, γ*);

II) При замене части сегмента ω(γ, Γ) дополнительным сегментом ω(γ, γ*) обеспечивается одновременное достижение минимальных значений следующих критериев:

$$V\left(h^*\right)=\frac{1}{L(\gamma)}\int_\gamma f(s)ds; \qquad (2)$$

$$\text{II)}\ G\left(h^*\right)=\int_\gamma\left(f(s)-\frac{1}{L(\gamma)}\int_\gamma f(\tau)d\tau\right)^2 ds. \qquad (3)$$

Здесь значение критерия $V(h^*)$ определяет среднее значение напряжения $f$ на контактной границе γ, а значение критерия $G(h^*)$ – среднее значение разброса значений напряжений на этой границе. При некоторых достаточно адекватных реальности предположениях относительно свойств контура γ одновременная минимизация критериев (2) и (3) позволяет совместно минимизировать и напряжения, и добиваться наиболее равномерного распределения их значений на γ – контактной границе «подкладка-слизистая». При этом условие (1) накладывает ограничение на площадь допустимого плоского сечения прокладочного слоя, т.е. ограничение на объем материала этого слоя. Отсутствие этого ограничения приводит либо к полной замене материала седловидной части протеза материалом подкладочного слоя, либо к возникновению недопустимой подвижности седловидной части протеза.

С точки зрения математической, задача (I, II) относится к классу многокритериальных задач оптимизации конструкций. Как правило, в многокритериальных задачах

удается найти лишь некоторое компромиссное решение, например, оптимальное по Парето решение [8].

Один из подходов к решению многокритериальной задачи заключается в переходе от такой оптимизационной задачи (I, II) к задаче минимизации при ограничении (1) одного критерия

$$\text{III)} J\left(h^*\right) = \alpha V\left(h^*\right) + (1-\alpha) G\left(h^*\right), \quad (4)$$

где $\alpha \in [0, 1]$ – числовой параметр, определяющий приоритеты при минимизации критериев (2) и (3) – чем ближе значение параметра $\alpha$ к нулю, тем больший приоритет отдается достижению наиболее равномерного распределения напряжений на контактной границе «подкладка-слизистая», чем ближе к единице – минимизации среднего значения напряжений на этой границе. При $\alpha = 0{,}5$ формируются в некотором смысле паритетные условия для одновременной минимизации обоих критериев (2) и (3).

Так как форма конструкции (подкладочного слоя) описывается функцией $h^*(s)$, то для минимизации критерия (4) могут быть использованы методы, изложенные в [9]. Кроме того, здесь для минимизации критерия (4) могут быть применены и подходы, основанные на использовании специальных вариаций (изменений) оптимизируемой границы $\gamma^*$ [10]. Последовательное применение этих вариаций позволяет построить близкий к оптимальному контур $\gamma^*$ (функцию $h^*(s)$, описывающую оптимальное распределение толщины подкладочного слоя). На этом контуре (функции) при подходящем выборе значения параметра $\alpha$ достигается практически минимальное значение критерия (4). В данном случае упомянутые вариации границы $\gamma^*$ достаточно просто могут быть построены аналитически:

$$\delta\gamma^*(\varepsilon, s) = \varepsilon\left(f(s) - V\left(h^*\right)\right) n(s), \quad s \in \left(0, L(\gamma)\right), \quad (5),$$

где $n(s)$ – единичный вектор внутренней к $\omega(\gamma, \Gamma)$ нормали к контуру $\gamma$ в точке $s \in [0, L(\gamma)]$ (см. рис. 5); $\varepsilon$ – масштабирующий коэффициент вариации. Здесь изопериметрическое ограничение (1) при вариации (5) выполняется в силу очевидного равенства

$$\int_\gamma \left( f(s) - \frac{1}{L(\gamma)} \int_\gamma f(\tau) d\tau \right) ds = 0.$$

Здесь сходимость последовательности контуров, приближающей оптимальный контур $\gamma^*$, обеспечивается за счет последовательного уменьшения значений масштабирующего коэффициента $\varepsilon$ вариации (5).

### 3. Результаты численного моделирования. Анализ результатов

Вычислительные эксперименты проводились с помощью специализированного программного обеспечения «НДС-ОПТИМА» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011613416 от 29.04.2011) [2].

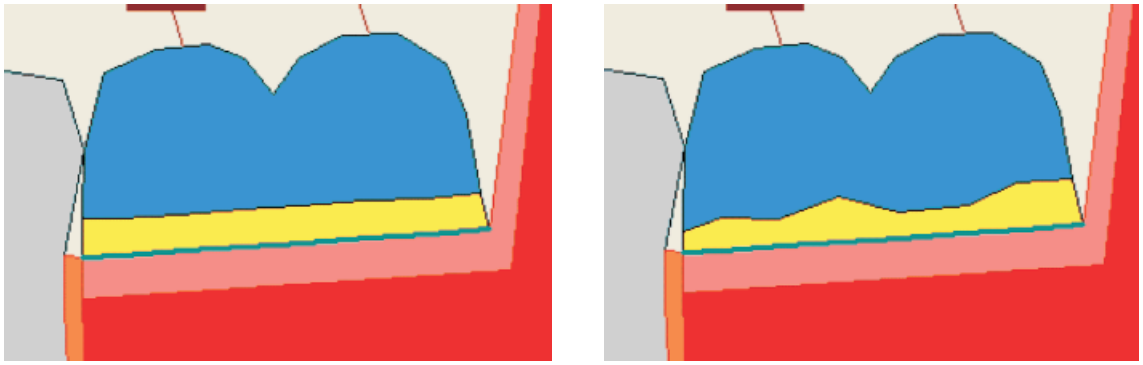
Для построения геометрической модели фронтального сечения фрагмента ЗЧС (см. рис. 1, 2) использовалась рентгенограмма реального пациента. Предполагалось, что все зубы ряда шинируются с помощью шины из проволоки ***флекс***. При этом рассматривались несколько возможных вариантов направлений и точек приложения внешних сил. Эти варианты обусловливаются особенностями механизмов функционирования зубочелюстной системы. На рис. 3 представлен один из возможных вариантов воздействия внешней нагрузки в виде набора векторов внешних сил. Здесь для каждого вектора указаны параметры соответствующей силы – величина силы и длина элементарной площадки ее приложения.

Результаты численного решения описанной выше оптимизационной задачи позволяют сделать следующий вывод. Использование подкладочного слоя и конструирование формы его плоского сечения с использованием оптимальной функции $h^*(s)$ (см. рис. 4), решения однокритериальной оптимизационной задачи (III) позволяет существенно уменьшить на контактной границе «подкладка-слизистая» как напряжения, так и величину разброса их значений. В отдельных случаях путем выбора значения параметра $\alpha$ в критерии (4) удается за счет рационального выбора формы плоского сечения подкладочного слоя существенно уменьшить значения обоих критериев (2) и (3) по сравнению с ситуацией, когда подкладочный слой распределен равномерно ($h^*(s) \equiv \text{const}$).

**Таблица 2**

Результаты оптимизации формы подкладочного слоя

| № п/п | f_min | f_max | f_max-f_min |
|---|---|---|---|
| 1 | 8,8114555713 | 36,2861158924 | 27,4746603211 |
| 2 | 4,2370643197 | 27,0801421489 | 22,8430778292 |



а б

*Рис. 5. Результаты оптимизации формы подкладочного слоя:*
*а – начальное (равномерное –$h^*(s) \equiv const$) распределение толщины слоя;*
*б – близкое к оптимальному распределение толщины слоя ($h^*(s) \neq const$)*

В табл. 2 приведены результаты оптимизации формы подкладочного слоя. В этой таблице содержатся данные о минимальном (f_min), максимальном (f_max) значениях напряжений, возникающих на контактной границе «подкладка-слизистая», а также – их разности (fmax – f_min). В первой строке таблицы указаны перечисленные данные о напряжениях для случая, когда подкладочный слой распределен равномерно (имеет фиксированную толщину – $h^*(s) \equiv \text{const}$, $s \in [0, L(\gamma)]$) (рис. 5(а)). Во второй строке – для случая, когда материал подкладочного слоя специальным образом перераспределен (рис. 5(б)). В обоих случаях площадь ***P*** сегмента, соответствующего подкладочному слою, одна и та же.

Здесь в результате решения задачи минимизации критерия (4) при $\alpha = 0{,}5$ удается определить достаточно близкое к оптимальному распределение толщины подкладочного слоя. За четыре последовательных вариации (5) границы $\gamma^*$ удается на 25 % уменьшить максимальное значение напряжения и на 17 % понизить значение разности максимального и минимального значений напряжений на контактной границе «подкладка-слизистая» (табл. 2). При этом изменение значения $\alpha = 0{,}5$ приводит к тому, что на контактной границе «подкладка-слизистая» либо значительно увеличиваются значения напряжений «в целом», либо существенно увеличивается их разброс.

## Заключение

Результаты вычислительных экспериментов с использованием реальных данных свидетельствуют, что форма фронтального плоского сечения подкладочного слоя в шинирующем дуговом протезе является тем ресурсом, за счет рационального или оптимального использования которого можно добиться значительного снижения негативного воздействия функциональной жевательной нагрузки на слизистую оболочку протезного ложа.

*Работа выполнена в рамках программ фундаментальных исследований Президиума РАН «Динамические системы и теория управления» при поддержке УрО РАН (проект 12-П-1-1022), (проект 13-1-006-НПО), «Информационные, управляющие и интеллектуальные технологии и системы» (проект 12-П-1-1023).*

## Список литературы

1. Тарико О.С. Математическое обоснование применения подкладочного слоя в шинирующих дуговых протезах при заболеваниях пародонта, сочетающихся с концевыми дефектами зубного ряда / О.С. Тарико, С.Е. Жолудев, И.Н. Кандоба // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 8(73). – С. 26–28.

2. Кандоба И.Н. Анализ напряженно-деформированного состояния в неоднородных конструкциях / И.Н. Кандоба, О.С. Тарико, Л.Ф. Спевак // Программные продукты и системы // Международный журнал. – 2012. – № 1. –С. 69–75.

3. Чумаченко Е.Н., Арутюнов С.Д., Лебеденко И.Ю. Математическое моделирование напряженно-деформированного состояния зубных протезов. – М.: МГМСУ, 2003. – 273 с.

4. Чуйко А.Н., Шинчуковский И.А. Биомеханика в стоматологии. – Харьков: Изд-во «Форт», 2010. – 466 с.

5. Чуйко А.Н., Вовк В.Е. Особенности биомеханики в стоматологии. – Харьков: Изд-во «Прапор», 2006. – 300 с.

6. Создание научных основ, разработка и внедрение в клиническую практику компьютерного моделирования лечебных технологий и прогнозов реабилитации больных с челюстно-лицевыми дефектами и стоматологическими заболеваниями / В.Н. Олесова, С.Д. Арутюнов, А.И. Воложин, Т.И. Ибрагимов и др.. – М.: МГМСУ, 2010. – 143 с.

7. Влияние циклической нагрузки на свойства эластичных материалов для мягких прокладок съемных протезов /

В.Г. Чайка, Л.Н. Мунтян, А.В. Тимошенко, В.В. Коваль // Современная стоматология. – 2013. – № 2. – С. 82–85.

8. Подиновский В.В., Ногин В.Д. Парето-оптимальные решения многокритериальных задач. – М.: Наука, 1982. – 256 с.

9. Лурье А.К. Оптимальное проектирование в задачах математической физики. – М.: Наука, 1975. – 250 с.

10. Кандоба И.Н. Оптимизация формы накладки (pinlay). Моделирование упруго-напряженного состояния зуба / И.Н. Кандоба, П.А. Коледа, С.Е. Жолудев // Проблемы стоматологии. – 2007. – № 5. – С. 19–23.

## References

1. Tariko O.S, Zholudev S.E., Kandoba I.N. Mathematical justification of the use of underlayment in splinting arc prostheses in periodontal diseases , combined with terminal dentition defects. Ural Medical Journal. no. 8 (73 ) 2010. pp. 26–28.

2. Kandoba I.N., Tariko O.S., Spevak L.F. Analysing the stress-strain state in heterogeneous structures. Software and systems. International Journal. no. 1, 2012. pp. 69–75.

3. Chumatchenko E.N., Arutyunov S.D., Lebedenco I.Y. Mathematical modeling of the stress-strain state of dentures. M.: MSMSU 2003. 273 p.

4. Chuyko A.N., Shinchukovsky I.A. Biomechanics in dentistry. Moscow, «Fort», Kharkov, 2010. 466 p.

5. Chuyko A.N., Vovk V. Features biomechanics in dentistry. Moscow, «Prapor» Kharkov, 2006. 300 p.

6. Olesova V.N., Arutyunov S.D., Volozhin A.I., Ibragimov T.I. Lebedenco I.Y., Levin G.G., Losev F.F., Malginov N.N., Chumatchenko E.N., Yanushevich O.O. Scientific foundations, development and introduction into clinical practice of medical simulation technologies and forecasts rehabilitation of patients with maxillofacial defects and dental diseases. M.: MSMSU 2010. 143 p.

7. Influence of cyclic loading on the properties of elastic materials for soft gaskets dentures / V.G.Chayka, L.N.Muntyan, A.V.Timoshenko, V.V.Koval. Sovremennaya Stomatologia/ 2013. no. 2. pp. 82–85.

8. Podinovskii V.V., Nogin V.D. Pareto-optimal solutions of multiobjective problems. Moscow: Nauka, 1982 256 p.

9. Lurie A.K. Optimal design in mathematical physics. Moscow: Nauka, 1975. 250 p.

10. Kandoba I.N., Kalyada P.A., Zholudev S.E. Shape optimization pad (pinlay). Simulation of elastic- stress state of the tooth Problems of dentistry. no. 5, 2007. pp. 19–23.

**Рецензенты:**

Мандра Ю.В., д.м.н., доцент, декан стоматологического факультета, ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург;

Григорьев С.С., д.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 26.03.2014.

УДК 616-003.93-611.835.8-615.83

# ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

**Иванов А.Н., Норкин И.А., Нинель В.Г., Щаницын И.Н., Шутров И.Е., Пучиньян Д.М.**

*Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, Саратов, e-mail: lex558452@rambler.ru*

Проведена оценка изменений микроциркуляции и механизмов ее модуляции, возникающих при перерезке и нейрорафии седалищного нерва у крыс. Установлено, что в послеоперационном периоде возникает снижение среднеквадратичного отклонения перфузионного показателя, абсолютных и нормированных амплитуд эндотелиальных и нейрогенных колебаний, а также показателя шунтирования. Максимального развития эти нарушения достигают на 7–14 день после операции, а на 21 сутки отмечаются первые признаки восстановления, что, вероятно, отражает начало реиннервации. Полученные изменения аналогичны и гомологичны нарушениям микроциркуляции у больных с повреждениями периферических нервов. Особенность данной модели микроциркуляторных нарушений заключается в отсутствии статистически значимого снижения нормированной амплитуды миогенных колебаний при перерезке и нейрорафии седалищного нерва крыс, в отличие от пациентов с повреждениями периферических нервов.

**Ключевые слова: нейрорафия, микроциркуляция, реиннервация, лазерная допплеровская флоуметрия**

# PECULIARITIES MICROCIRCULATORY CHANGES IN REGENERATION OF THE SCIATIC NERVE UNDER THE EXPERIMENTAL CONDITIONS

**Ivanov A.N., Norkin I.A., Ninel V.G., Schanitsyn I.N., Shutrov I.E., Puchinyan D.M.**

*Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saratov, e-mail: lex558452@rambler.ru*

The changes of skin perfusion and its modulation mechanisms occurring after sciatic nerve transection and neurorrhaphy in rats were assessed. Found that after surgical procedure standard deviation of perfusion, absolute and normalized amplitudes of endothelial and neurogenic oscillations, as well as shunting indicator reduction occurs. Maximum development of these disorders was detected at 7–14 days after surgery. The first signs of recovery in microcirculation were observed at 21 day after operation and it probably reflects the beginning of reinnervation. The microcirculatory changes in rats after sciatic nerve transection and neurorrhaphy are similar and homologous to disorders of microcirculation in patients with peripheral nerve injuries. The peculiarity of this model of microcirculatory disorders is the lack of a statistically significant reduction of normalized amplitude of myogenic oscillation after sciatic nerve transection and neurorrhaphy in rats unlike patients with peripheral nerve injuries.

**Keywords: neurorrhaphy, microcirculation, reinnervation, laser Doppler flowmetry**

Одним из актуальных направлений экспериментальных и клинических исследований является изучение процессов реиннервации при повреждении периферических нервов [1, 2, 3]. В настоящее время доказана высокая эффективность лазерной допплеровской флоуметрии в диагностике микроциркуляторных нарушений, возникающих при повреждениях периферических нервов [3, 7, 8]. Однако для проведения ряда фундаментальных исследований, в частности при разработке, оценке эффективности и сравнении между собой способов восстановления иннервации, требуется моделировать сдвиги микроциркуляции в условиях эксперимента [2]. В связи с этим целью настоящего исследования являлось установление особенностей изменений микрокровотока и механизмов его модуляции у крыс-самцов при перерезке и нейрорафии седалищного нерва.

## Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены на 15 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. При проведении экспериментов на животных соблюдались этические принципы в соответствии с Женевской конвенцией (Geneva, 1990). Всем животным за 5 минут до проведения манипуляций вводилась внутримышечно комбинация золетила («Virbac Sante Animale», Франция) в дозе 0,1 мл/кг и ксилазина («Interchemie», Нидерланды) в дозе 1 мг/кг для достижения наркоза.

Под наркозом обнажали седалищный нерв и производили полную его перерезку на уровне средней трети бедра, после чего осуществляли нейрорафию путём наложения эпипериневральных швов с применением микрохирургической техники, атравматических игл и шовного материала 10/0 или 8/0 USP.

Микроциркуляцию исследовали методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью компьютеризированного лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-ОП» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 3.0.2.395. Световодный зонд фиксировали на коже тыльной поверхности стопы. Длительность записи составляла 8 минут. Регистрацию ЛДФ-грамм проводили до оперативного вмешательства, непосредственно после операции, а также на 7, 14 и 21 сутки после перерезки и нейрорафии седалищного нерва.

На первом этапе оценки микроциркуляции рассчитывались показатель перфузии (М) в перфузионных единицах (перф.ед.), его среднеквадратическое

отклонение (σ) и коэффициент вариации (Kv). На втором этапе с помощью спектрального вейвлет-анализа проводилось определение абсолютных и нормированных амплитуд эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам), пульсовых (Ак) и дыхательных (Ад) осцилляций микрокровотока и показателя шунтирования.

Статистическую обработку данных осуществляли средствами программ MS Excel 2013 и Statistica 10.0. Большинство наших данных имеют распределение отличное от нормального, поэтому при сравнении групп использовали U-критерий Мана-Уитни.

## Результаты исследования и их обсуждение

У белых крыс непосредственно после перерезки и нейрорафии седалищного нерва происходит повышение перфузионного показателя и снижение его среднеквадратического отклонения и коэффициента вариации (табл. 1). При этом отмечается снижение абсолютных величин амплитуд эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний, что отражает уменьшение роли активных механизмов в модуляции микрокровотока (табл. 2). Кроме того, выявлено изменение соотношения различных механизмов в модуляции микроциркуляции, что выражается статистически значимым снижением величины показателя шунтирования, определенным как соотношение Ан/Ам (табл. 2). Однако в соответствии с рекомендациями А.И. Крупаткина и В.В. Сидорова [8], такой расчет показателя шунтирования корректен только при доминировании нейрогенных колебаний. В связи с тем, что в спектре ЛДФ-грамм преобладают эндотелиальные колебания, более корректно рассчитывать показатель шунтирования как отношение Аэ/Ам (табл. 2).

**Таблица 1**

Показатели микроциркуляции при регенерации седалищного нерва у белых крыс в условиях эксперимента

| Группа | Показатель перфузии, перф. ед. | Среднеквадратическое отклонение, перф. ед. | Коэффициент вариации, % |
|---|---|---|---|
| Контроль | 12,0 (10,5; 13,5) | 0,9 (0,7; 1,3) | 8,8 (5,4; 12) |
| После операции | 15,0 (14,4; 17,1)<br>$p_1$ = 0,000105 | 0,5 (0,4; 0,8)<br>$p_1$ = 0,008927 | 3,5 (2,5; 5,1)<br>$p_1$ = 0,000622 |
| 7 сутки | 8,5 (6,7; 9,4)<br>$p_1$ = 0,000253;<br>$p_2$ = 0,000016 | 0,6 (0,4; 0,8)<br>$p_1$ = 0,002112;<br>$p_2$ = 0,961083 | 7,25 (4,8; 8,4)<br>$p_1$ = 0,251514;<br>$p_2$ = 0,006767 |
| 14 сутки | 8,25 (7,6; 9,5)<br>$p_1$ = 0,000386;<br>$p_2$ = 0,000020;<br>$p_3$ = 0,862490 | 0,5 (0,4; 0,6)<br>$p_1$ = 0,000141;<br>$p_2$ = 0,329115;<br>$p_3$ = 0,248214 | 5,25 (4,75; 6,85)<br>$p_1$ = 0,017955;<br>$p_2$ = 0,028109;<br>$p_3$ = 0,326349 |
| 21 сутки | 10,4 (9,3; 11,4)<br>$p_1$ = 0,045437;<br>$p_2$ = 0,000057;<br>$p_3$ = 0,012023;<br>$p_4$ = 0,032664 | 0,7 (0,5; 1,0)<br>$p_1$ = 0,038100;<br>$p_2$ = 0,341350;<br>$p_3$ = 0,312322;<br>$p_4$ = 0,028241 | 6,45 (5,1; 9,7)<br>$p_1$ = 0,231901;<br>$p_2$ = 0,014698;<br>$p_3$ = 0,953960;<br>$p_4$ = 0,184210 |

Примечания: в каждом случае приведены медиана, верхний и нижний квартили; $p_1$, $p_2$, $p_3$, $p_4$ – по сравнению с контролем, 1, 7 и 14 сутками после операции соответственно.

Непосредственно после операции у животных обнаружено снижение нормированных амплитуд эндотелиальных и нейрогенных колебаний (табл. 3), что указывает на уменьшение роли этих механизмов в модуляции микрокровотока. В то же время нормированная амплитуда миогенных колебаний у животных непосредственно после операции статистически значимо не изменяется (табл. 3).

Абсолютные величины амплитуд дыхательных и пульсовых колебаний после операционного вмешательства у животных не изменяются относительно уровня контрольных значений (табл. 4), а их нормированные величины статистически значимо увеличиваются по сравнению с контрольными значениями, что свидетельствует об увеличении роли пассивных механизмов в модуляции микрокровотока (табл. 4).

Перфузионный показатель и его среднеквадратическое отклонение у животных на 7-е сутки после операции статистически значимо снижены по сравнению со значениями до и непосредственно после оперативного вмешательства (табл. 1). Анализ состояния механизмов модуляции микрокровотока у крыс-самцов через 7 суток после оперативного вмешательства свидетельствует о снижении абсолютной величины

амплитуд эндотелиальных, нейрогенных, миогенных колебаний, а также показателя шунтирования (табл. 2). Одновременно с этим выявлено статистически значимое снижение нормированных амплитуд эндотелиальных и нейрогенных колебаний, но не отмечено изменения нормированной амплитуды миогенных колебаний (табл. 3). В этот период происходит статистически значимое снижение абсолютных амплитуд пульсовых и дыхательных колебаний (табл. 4). Снижение амплитуды пульсовых колебаний характеризует ограничение притока артериальной крови в микроциркуляторное русло, что, вероятно, объясняет снижение показателя перфузии. Следует отметить, что нормированные амплитуды пульсовых и дыхательных колебаний на 7-е сутки после операции находятся в пределах вариабельности контроля (табл. 4), в отличие от уровня этих показателей непосредственно после оперативного вмешательства.

**Таблица 2**

Активные механизмы модуляции кровотока в системе микроциркуляции при регенерации седалищного нерва у белых крыс в условиях эксперимента

| Группа | Максимальная амплитуда колебаний, перф. ед. | | | Показатель шунтирования, отн. ед. | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Эндотелиальных (Аэ) | Нейрогенных (Ан) | Миогенных (Ам) | Ан/Ам | Аэ/Ам |
| Контроль | 0,44 (0,23; 0,58) | 0,33 (0,25; 0,51) | 0,21 (0,16; 0,27) | 1,63 (1,33; 2,0) | 2,58(1,31; 2,88) |
| После операции | 0,12 (0,10; 0,20)<br>$p_1$ = 0,000622 | 0,12 (0,09; 0,16)<br>$p_1$ = 0,001130 | 0,13 (0,12; 0,17)<br>$p_1$ = 0,012822 | 1,09 (0,76; 1,17)<br>$p_1$ = 0,000284 | 1,0 (0,76; 1,5)<br>$p_1$ = 0,000262 |
| 7 сутки | 0,11 (0,08; 0,17)<br>$p_1$ = 0,000051;<br>$p_2$ = 0,294136 | 0,10 (0,09; 0,14)<br>$p_1$ = 0,000037;<br>$p_2$ = 0,479239 | 0,11 (0,08; 0,15)<br>$p_1$ = 0,001175;<br>$p_2$ = 0,305508 | 1,05 (0,93; 1,12)<br>$p_1$ = 0,000582;<br>$p_2$ = 0,696271 | 1,04 (0,7; 1,18)<br>$p_1$ = 0,000830;<br>$p_2$ = 0,902909 |
| 14 сутки | 0,09(0,07; 0,10)<br>$p_1$ = 0,000013;<br>$p_2$ = 0,007281;<br>$p_3$ = 0,119034 | 0,10 (0,09; 0,12)<br>$p_1$ = 0,000013;<br>$p_2$ = 0,048133;<br>$p_3$ = 0,386477 | 0,10 (0,08; 011)<br>$p_1$ = 0,000051;<br>$p_2$ = 0,005021;<br>$p_3$ = 0,340779 | 1,0(0,92; 1,17)<br>$p_1$ = 0,002291;<br>$p_2$ = 0,902909;<br>$p_3$ = 0,976970 | 0,89(0,75; 1,06)<br>$p_1$ = 0,000156;<br>$p_2$ = 0,379776;<br>$p_3$ = 0,544371 |
| 21 сутки | 0,19(0,12; 0,27)<br>$p_1$ = 0,006767;<br>$p_2$ = 0,449456;<br>$p_3$ = 0,060603;<br>$p_4$ = 0,004265 | 0,2(0,1; 0,25)<br>$p_1$ = 0,003156;<br>$p_2$ = 0,317167;<br>$p_3$ = 0,049648;<br>$p_4$ = 0,020922 | 0,15(0,11; 0,19)<br>$p_1$ = 0,017955;<br>$p_2$ = 0,807250;<br>$p_3$ = 0,184210;<br>$p_4$ = 0,005584 | 1,21 (1,02; 1,47)<br>$p_1$ = 0,038100;<br>$p_2$ = 0,171858;<br>$p_3$ = 0,126023;<br>$p_4$ = 0,174854 | 1,36(1,00; 1,72)<br>$p_1$ = 0,020463;<br>$p_2$ = 0,150023;<br>$p_3$ = 0,126023;<br>$p_4$ = 0,035090 |

Примечания. Те же, что и в табл. 1.

**Таблица 3**

Нормированные амплитуды, характеризующие активные механизмы модуляции кровотока в системе микроциркуляции, при регенерации седалищного нерва у белых крыс в условиях эксперимента

| Группа | Нормированные амплитуды колебаний, отн.ед. | | |
|---|---|---|---|
| | Эндотелиальных | Нейрогенных | Миогенных |
| Контроль | 12,41 (10,98; 18,62) | 11,85(9,02; 13,83) | 7,18(5,98; 8,71) |
| После операции | 8,56 (5,95; 12,66)<br>$p_1$ = 0,025104, | 8,73 (7,10; 10,76)<br>$p_1$ = 0,022532, | 8,95(7,36; 10,76)<br>$p_1$ = 0,097092, |
| 7 сутки | 7,16 (5,29; 9,19)<br>$p_1$ = 0,001648;<br>$p_2$ = 0,129136, | 6,9 (4,95; 9,32)<br>$p_1$ = 0,001393;<br>$p_2$ = 0,179642, | 7,42 (5,97; 9,22)<br>$p_1$ = 0,826200;<br>$p_2$ = 0,213400, |
| 14 сутки | 6,08(4,58; 7,13)<br>$p_1$ = 0,000128;<br>$p_2$ = 0,020463;<br>$p_3$ = 0,260237, | 6,83(5,63; 8,54)<br>$p_1$ = 0,000278;<br>$p_2$ = 0,060299;<br>$p_3$ = 0,707454, | 7,04(5,56; 8,15)<br>$p_1$ = 0,902909;<br>$p_2$ = 0,048133;<br>$p_3$ = 0,707454, |
| 21 сутки | 8,37(6,01; 13,57)<br>$p_1$ = 0,038100;<br>$p_2$ = 0,980536;<br>$p_3$ = 0,340778;<br>$p_4$ = 0,053099, | 8,66(5,68; 11,41)<br>$p_1$ = 0,015721;<br>$p_2$ = 0,902909;<br>$p_3$ = 0,506721;<br>$p_4$ = 0,285477, | 7,44(4,59; 10,06)<br>$p_1$ = 0,826200;<br>$p_2$ = 0,231901;<br>$p_3$ = 0,885234;<br>$p_4$ = 0,623605, |

Примечания. Те же, что и в табл. 1.

Все показатели ЛДФ-грамм у животных на 14 сутки после операции статистически значимо не отличаются от данных, зарегистрированных на 7 сутки (табл. 1, 2, 3, 4), что свидетельствует об отсутствии динамики уровня микрокровотока и активности модулирующих его механизмов в этом временном интервале.

**Таблица 4**

Пассивные механизмы модуляции кровотока в системе микроциркуляции при регенерации седалищного нерва у белых крыс в условиях эксперимента

| Группа | Максимальная амплитуда колебаний, перф. ед. | | Нормированные амплитуды колебаний, отн. ед. | |
|---|---|---|---|---|
| | Дыхательных | Пульсовых | Дыхательных | Пульсовых |
| Контроль | 0,14 (0,13; 0,17) | 0,09 (0,08; 0,11) | 4,78(4,2; 6,2) | 2,81(2,37; 4,48) |
| После операции | 0,12 (0,10; 0,15)<br>$p_1$ = 0,101343 | 0,09 (0,08; 0,11)<br>$p_1$ = 0,851934 | 7,89(5,01; 9,51)<br>$p_1$ = 0,001050 | 6,02(3,76; 7,14)<br>$p_1$ = 0,001620 |
| 7 сутки | 0,08 (0,07; 0,13)<br>$p_1$ = 0,016805;<br>$p_2$ = 0,102127 | 0,06(0,06; 0,09)<br>$p_1$ = 0,008416;<br>$p_2$ = 0,009706 | 5,96(3,96; 8,62)<br>$p_1$ = 0,294136;<br>$p_2$ = 0,213400 | 4,33(3,34; 5,28)<br>$p_1$ = 0,112777;<br>$p_2$ = 0,136687 |
| 14 сутки | 0,07 (0,06; 0,09)<br>$p_1$ = 0,000070;<br>$p_2$ = 0,000086;<br>$p_3$ = 0,174854 | 0,06 (0,05; 0,07)<br>$p_1$ = 0,000128;<br>$p_2$ = 0,000116;<br>$p_3$ = 0,133328 | 5,61(4,58; 6,16)<br>$p_1$ = 0,479239;<br>$p_2$ = 0,015721;<br>$p_3$ = 0,470487 | 4,28(3,24; 5,05)<br>$p_1$ = 0,083325;<br>$p_2$ = 0,102127;<br>$p_3$ = 0,750832 |
| 21 сутки | 0,08(0,08; 0,11)<br>$p_1$ = 0,000989;<br>$p_2$ = 0,006767;<br>$p_3$ = 0,885234;<br>$p_4$ = 0,068965 | 0,06(0,05; 0,08)<br>$p_1$ = 0,007830;<br>$p_2$ = 0,008416;<br>$p_3$ = 0,817316;<br>$p_4$ = 0,248214 | 4,73(3,49; 6,21)<br>$p_1$ = 0,75117;<br>$p_2$ = 0,007830;<br>$p_3$ = 0,214495;<br>$p_4$ = 0,370845 | 3,4(2,1; 4,24)<br>$p_1$ = 0,980536;<br>$p_2$ = 0,048133;<br>$p_3$ = 0,214495;<br>$p_4$ = 0,214495 |

Примечания. Те же, что и в табл. 1.

Перфузионный показатель и его среднеквадратическое отклонение у крыс-самцов на 21 сутки после перерезки и нейрорафии ниже уровня контроля, но статистически значимо выше, чем на 14 сутки после оперативного вмешательства (табл. 1). При этом абсолютные значения амплитуд эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний также остаются ниже уровня контрольных значений, однако статистически значимо повышаются в сравнении с 14 сутками после операции, что свидетельствует об усилении активных механизмов модуляции микроциркуляции (табл. 2) и, вероятно, отражает начало процесса реиннервации. При расчете показателя шунтирования по формуле Ан/Ам статистически значимой динамики не выявлено, однако имеется статистически значимое увеличение соотношения Аэ/Ам в период с 14 по 21 сутки (табл. 2). В то же время выявлена лишь тенденция, не достигающая статистической значимости, к увеличению нормированных амплитуд осцилляций в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах (табл. 3). Статистических различий как абсолютных, так и нормированных амплитуд дыхательных и пульсовых колебаний у животных на 21 по сравнению с 14 сутками после операции (табл. 4) не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют, что у крыс-самцов до перерезки и нейрорафии седалищного нерва как абсолютные, так и относительные амплитуды эндотелиальных колебаний преобладают по сравнению с осцилляциями в других регуляторных диапазонах. Эти данные согласуются с нашими предыдущими исследованиями [4, 5, 6, 9]. Однако у клинически здоровых людей различных возрастных групп в вейвлет-спектре ЛДФ-грамм преобладают колебания в нейрогенном диапазоне [3, 7, 8]. Следовательно, соотношение механизмов модуляции микрокровотока кожи у белых крыс отличается от регистрируемых у человека. В этой связи у крыс более корректным является определение показателя шунтирования как соотношение амплитуд эндотелиальных и миогенных колебаний (Аэ/Ам) [8]. Полученные данные свидетельствуют о том, что при оценке развивающихся денервационных нарушений микроциркуляции способ расчета показателя шунтирования принципиального значения не имеет.

Однако при оценке начала процесса реиннервации соотношение Аэ/Ам более информативно, поэтому именно такой способ расчета показателя шунтирования является предпочтительным для данной модели.

Согласно данным А.И. Крупаткина и соавторов у больных с полным анатомическим перерывом нервов отличительными признаками изменений кожного кровотока в зоне их иннервации является снижение нормированных амплитуд осцилляций в нейрогенном и миогенном диапазоне, что отражает повышение нейрогенного и миогенного тонуса сосудов микроциркуляции и снижение показателя шунтирования, отражающее спазм артерио-венулярных шунтов [3, 7, 8]. Следовательно, у животных при перерезке и нейрорафии седалищного нерва аналогично изменениям у больных с травмами периферических нервов развивается гиперчувствительность сосудов в денервированном участке кожи. Однако у белых крыс в отличие от людей при повреждении нерва не происходит снижения нормированных амплитуд миогенных колебаний, что может быть обусловлено как видовыми особенностями, так и влиянием наркоза.

## Заключение

Изменения микроциркуляции у белых крыс при перерезке и нейрорафии седалищного нерва аналогичны и гомологичны нарушениям, возникающим у больных при повреждении периферических нервов, что позволяет использовать данную модель при изучении регенерации нервной ткани. К числу особенностей, выявляемых у животных при перерезке и нейрорафии седалищного нерва, в отличие от пациентов с травмами периферических нервов, относится отсутствие значимого снижения нормированной амплитуды колебаний в миогенном диапазоне, что следует учитывать при использовании данной модели в условиях эксперимента.

## Список литературы

1. Варсегова Т.Н. Патогистологические изменения седалищного нерва при сочетанных травмах таза и бедра в эксперименте // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2012.– Т. 33, № 1–1. – С. 92–95.

2. Гистоморфологическая оценка эффективности воздействия переменного магнитного поля и импульсного тока на регенерацию седалищного нерва крыс в эксперименте / В.Г. Нинель, И.А. Норкин, Д.М. Пучиньян и др. //Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12–2.– С. 336–340.

3. Диагностика и выбор тактики лечения при повреждениях периферических нервов / С.П. Миронов, А.И. Крупаткин, В.Г. Голубев, Д.Е. Панов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2005. – № 2.– С. 33–39.

4. Иванов А.Н. Электромагнитные волны терагерцевого диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота 150,176–150,664 гГц в коррекции экспериментальных гемодинамических изменений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Саратов, 2012. – 49 с.

5. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кириязи Т.С. Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцового диапазона на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 3. – С. 259–262.

6. Киричук В.Ф., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Влияние электромагнитных волн терагерцового диапазона на частотах оксида азота на функциональное состояние эндотелия сосудов при остром иммобилизационном стрессе у белых крыс // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 2. – С. 78–82.

7. Крупаткин А.И. Новые возможности оценки иннервации микрососудов кожи с помощью спектрального анализа колебаний микрогемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – Т. 3,. № 4. – С. 52–59.

8. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005.– 256 с.

9. Механизм действия терагерцовых волн на частотах оксида азота с физиологической точки зрения / В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов, А.А. Цымбал, Е.В. Андронов // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2009. – № 1–2. – С. 47–55.

## References

1. Varsegova T.N. Izvestija Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2012, Vol. 33, no. 1–1, pp. 92–95.

2. Ninel V.G., Norkin I.A., Puchinyan D.M., Bogomolova N.V., Korshunova G.A., Matveeva O.V., Aytemirov S.M. Fundamental research (Fundamentalnie issledovaniâ), 2012, no. 12–2, pp. 336–340.

3. Mironov S.P., Krupatkin A.I., Golubev V.G., Panov D.E. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova, 2005, no. 2, pp. 33–39.

4. Ivanov A.N. Avtoref. dis. dokt. med. Nauk. Saratov, 2012. 49 p.

5. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Kirijazi T.S. Correction of microcirculatory disturbances with terahertz electromagnetic radiation at nitric oxide frequencies in albino rats under conditions of acute stress. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2011, Vol. 151, no. 3, pp. 259–262.

6. Kirichuk V.F., Kirijazi T.S., Ivanov A.N. Fundamental research (Fundamentalnie issledovaniâ), 2011, no. 2, pp. 78–82.

7. Krupatkin A.I. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija, 2004, Vol. 3, no 4, pp. 52–59.

8. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacii krovi. Rukovodstvo dlja vrachej (Laser Doppler flowmetry of microcirculation. Guidance for doctors). Moscow, 2005, 256 p.

9. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Tsimbal A.A., Andronov E.V. Millimetrovye volny v biologii i medicine, 2009, no. 1–2, pp. 47–55.

**Рецензенты:**

Антипова О.Н., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чуевского, ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов;

Афанасьева Г.А., д.м.н., заведующая кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 21.03.2014.

УДК 616.12/.13-004.6-007.271/.153.915:616.24-002

# ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

**Карпова А.А., Рейдер Т.Н.**

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии» СО РАМН, Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

Исследовались особенности поражения коронарного русла у 82 пациентов с мультифокальным атеросклерозом, в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии хронической обструктивной болезни легких. Установлено, что поражение коронарного русла у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и мультифокальным атеросклерозом более тяжелое, чем у пациентов без хронической обструктивной болезни легких. У большинства пациентов с ХОБЛ выявлено дистальное многососудистое поражение коронарного русла, более протяженные стенозы коронарных артерий. Предполагается, что в развитии мультифокального атеросклероза значительную роль играет эндотелиальная дисфункция посредством воздействия многих ее факторов на сосудистую стенку, а хроническая обструктивная болезнь легких усугубляет эндотелиальную дисфункцию, что в свою очередь влияет на прогрессирование и ухудшение течения атеросклеротического процесса.

**Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, дислипидемия, хроническая обструктивная болезнь легких**

# FEATURES OF CORONARY LESIONS IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Karpova A.A., Reyder T.N.**

*Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS, Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

The particular characteristics of coronary lesions in 82 patients with multifocal atherosclerosis depending on the presence of comorbid chronic obstructive pulmonary disease were investigated. It was found that coronary lesions in patients with combined pathology of COPD and multifocal atherosclerosis were more severe than in patients without chronic obstructive pulmonary disease. The majority of patients with COPD showed distal multivessel coronary disease, and more extensive stenosis of coronary artery. It is assumed that endothelial dysfunction plays a significant role in the development of multifocal atherosclerosis by affecting many of its factors in the vascular wall, and chronic obstructive pulmonary disease aggravates endothelial dysfunction, which in turn affects the progression and the severity of the atherosclerotic process.

**Keywords: multifocal atherosclerosis, dyslipidemia, chronic obstructive pulmonary disease**

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает больше людей, чем от каких-либо других болезней. В 2008 г. от ишемической болезни сердца умерло 7,3 миллиона человек. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярные заболевания рассматриваются в качестве ведущих причин смертности и летальности в развитых странах мира [8]. В ряде исследований продемонстрировано, что ХОБЛ характеризуется системными проявлениями и в 2–3 раза повышает риск развития не только ИБС, но и сердечно-сосудистых заболеваний вообще [4]. Исходя из этого, можно предположить повышенный риск развития атеросклероза в тех случаях, когда сопутствующим заболеванием является ХОБЛ.

Атеросклероз является системным заболеванием, поэтому во многих случаях поражение не ограничивается только коронарным руслом. Другие частые его локализации – сонные артерии (СА) и артерии нижних конечностей. Существует достаточно многочисленная категория больных, у которых регистрируется поражение атеросклерозом двух и более сосудистых бассейнов. В последние годы получены новые данные о патофизиологических связях между атеросклерозом и ХОБЛ, в основе которых лежат такие явления, как персистирование системного воспалительного ответа [10], оксидативный стресс [9] и гипоксемия [5]. Среди наиболее значимых в отношении прогноза аспектов ХОБЛ рассматривается поражение сердечно-сосудистой системы. Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений повышен в 2–3 раза и составляет не менее 50% от общего количества смертных случаев [6, 7]. В связи с этим в последние годы пристальный интерес исследователей вызывает изучение вопроса о взаимном влиянии ХОБЛ и мультифокального атеросклероза.

**Цель исследования** – оценить особенности поражения коронарного русла

у пациентов с мультифокальным атеросклерозом при наличии хронической обструктивной болезни легких.

## Материал и методы исследования

Проведено комплексное обследование 82 пациентов в возрасте от 45 до 78 лет мужского пола, которые находились на стационарном лечении в отделении кардиологии Государственной новосибирской областной клинической больницы. Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с нозологической патологией.

В первую группу (38 пациентов) вошли пациенты с наличием поражения коронарного русла с сочетанием поражения других сосудистых бассейнов, атеросклероза брахиоцефальных артерий или периферических артерий нижних конечностей или с сочетанием поражения всех сосудистых русел. У всех пациентов первой исследуемой группы диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких. Вторую группу пациентов (44 пациента) составили пациенты с аналогичным поражением сосудов, но с отсутствием хронической обструктивной болезни легких. При формировании исследуемых групп учитывалась их сопоставимость по основным факторам риска развития атеросклероза: пол, возраст, курение, сахарный диабет, распространенность артериальной гипертензии.

Хроническая обструктивная болезнь легких диагностировалась при помощи спирографии с использованием бронхолитиков, с последующей консультацией пульмонолога, либо пациенты имели факт диагностированной ХОБЛ в анамнезе.

Был подсчитан Индекс массы тела (ИМТ) по формуле (рост в метрах, введенный в квадрат, разделенный на вес пациента). ИМТ оценивался согласно классификации ВОЗ 1997 года. Определены показатели липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, индекс атерогенности). Для характеристики дислипидемии применялась классификация дислипидемий D.S. Fredrickson (1965), утверждённая ВОЗ в 1970 г., а также классификация ATP III (Adult treatment panel-Ш) (2001).

Патология коронарных артерий определялась с помощью диагностической коронарографии (при наличии показаний), которая выполнялась в НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина МЗ РФ. Изменения в коронарном русле оценивали по следующим сегментам: ствол левой коронарной артерии; проксимальный средний и дистальный сегменты передней нисходящей артерии, огибающей артерии, правой коронарной артерии, боковые ветви второго порядка. Для описания поражения коронарного русла определяли количество гемодинамически значимых (50 % и более) стенозов, наличие протяженных стенозов (более 20 мм). В случае недостаточной визуализации дистального отдела артерий при окклюзии или субтотальном стенозе в проксимальном или среднем отделах считали, что артерия не имеет дистального поражения.

Атеросклероз брахиоцефальных и периферических артерий диагностировался с помощью ультразвукового дуплексного исследования. Учитывались следующие данные: наличие увеличения комплекса интима-медиа сонных артерий (увеличение констатировалось при значениях от 1,0–1,2 мм), количество стенозов сонных артерий не менее 20 %.

Ультразвуковое дуплексное исследование артерий нижних конечностей выполнялось у тех пациентов, которые имели соответствующую клиническую картину («перемежающаяся хромота», изменение пульсации на артериях нижних конечностей, изменение состояния кожных покровов нижних конечностей). По результатам УЗИ устанавливался факт наличия атеросклероза периферических артерий нижних конечностей.

## Результаты исследования и их обсуждение

В исследуемых группах пациенты были сопоставимы по факторам риска развития атеросклероза. По результатам определения ИМТ выявлено, что выраженного ожирения II и III степени (по классификации ВОЗ 1997 г.) ни у кого из обследуемых не было. ИМТ варьировался в пределах от 22,6 до 32,8 м$^2$/кг (табл. 1).

**Таблица 1**

Клиническая сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп

| Факторы риска | Мультифокальный атеросклероз в сочетании с ХОБЛ | Мультифокальный атеросклероз без ХОБЛ |
|---|---|---|
| Возраст, лет | 47–78 (средний возраст 62,5) | 45–73 (средний возраст 59) |
| Курение в анамнезе, % | 55,00 % | 61,00 % |
| ИМТ, м$^2$/кг | 22,6–32,8 | 22–31 |
| Артериальная гипертензия % | 78,00 % | 80,00 % |
| Сахарный диабет 2 типа, % | 22,00 % | 20,00 % |
| Сниженная ФВ, % | 11,00 % | 10,00 % |
| Прием статинов, % | 78,00 % | 30,00 % |

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

В первой исследуемой группе пациентов 22 % (8 пациентов) имели I тип дислипидемии, 22 % (8 пациентов) – IIA тип, 22 % (8 пациентов ) – IIБ тип дислипидемии, 11 % (4 пациента) – III тип дислипидемии, IV типа в первой исследуемой группе не было. Выявлено, что у 23 % (9 пациентов) дислипидемии вообще нет. Во второй же

исследуемой группе у 50% (22 человека) определена дислипидемия типа IIA, у 20% (9 пациентов) выявлен IV тип дислипидемии, а у 30% (13 пациентов) вообще не выявлено дислипидемии (несмотря на то, что в данной группе лишь 30% принимали статины). В результате проведенного исследования липидного спектра выявлено, что пациенты первой исследуемой группы, имеющие хроническую обструктивную болезнь легких, имели снижение уровня липопротеидов высокой плотности и резкое увеличение индекса атерогенности. В 87% случаев (33 пациента) выявлен повышенный индекс атерогенности, когда во второй исследуемой группе повышение имело место в 18% случаев (18 пациентов). Таким образом, выявлена прямая взаимосвязь многососудистого поражения при наличии хронической обструктивной болезни легких и индекса атерогенности, то есть при генерализованном атеросклерозе в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких показатель индекса атерогенности был значительно повышен по сравнению с группой пациентов, не имеющих хроническую обструктивную болезнь легких. Аналогичным результатом явилось снижение уровня липопротеидов высокой плотности, но четкой связи с наличием сопутствующей хронической обструктивной болезни легких не выявлено. То есть липопротеиды высокой плотности были равномерно одинаково низкими в обеих исследуемых группах, 37% (14 пациентов) в первой исследуемой группе и 27% (12 пациентов) во второй исследуемой группе.

В результате ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий в обеих группах наблюдалось увеличение толщины комплекса интимы-медиа стенок сонных артерий. Значимых различий по этому признаку между группами не выявлено. Отмечено, что у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких стенозы сонных артерий более выраженные и чаще являются гемодинамически значимыми, чем у пациентов без хронической обструктивной болезни легких (табл. 2).

**Таблица 2**

Выраженность стенозов брахиоцефальных артерий в исследуемых группах

| Выраженность стеноза | I исследуемая группа | II исследуемая группа |
|---|---|---|
| Количество пациентов со стенозом сонных артерий не менее 20%, но не более 50% | 44,7% (17 пациентов) | 70,5% (31 пациент) |
| Количество пациентов с гемодинамически значимыми стенозами более 50% | 55,3% (21 пациент) | 29,5 (13 пациентов) |

Стоит отметить, что пациентов с атеросклеротическим стенозированием брахиоцефальных артерий, поразившим более 50% просвета сосудов, и наличием атеросклероза нижних конечностей в группе с хронической обструктивной болезнью легких больше, чем в группе без хронической обструктивной болезни легких. Так, в I исследуемой группе в 80,9% случаев (17 пациентов) имелось наличие и атеросклероза периферических артерий и стенозы сонных артерий более 50% просвета, а во второй группе численность таких пациентов составила 30,7% (4 пациента). Таким образом, более тяжелое атеросклеротическое поражение сонных артерий с большей вероятностью свидетельствует о возможности обнаружения атеросклероза периферических артерий нижних конечностей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Из пациентов первой исследуемой группы (с наличием хронической обструктивной болезни легких) 67% (25 пациентов) имели трехсосудистое поражение, 22% (8 пациентов) имели четырех-сосудистое поражение коронарного русла и лишь 4 пациента (что составляет 11%) имели однососудистое поражение. Во второй исследуемой группе однососудистое поражение наблюдалось у половины пациентов (50% или 22 пациента), в 30% случаев (13 пациентов) имелось двухсосудистое поражение, в 20% (9 пациентов) – многососудистое поражение коронарного русла. Таким образом, можно сделать вывод, что при сочетании атеросклероза с хронической обструктивной болезнью легких повышается вероятность многососудистого поражения коронарного русла. Между тем, у пациентов с мультифокальным атеросклерозом без хронической обструктивной болезни легких чаще всего выявляется однососудистое поражение коронарного русла, как правило, обусловленное острой окклюзией коронарной артерии.

При учете суммарного количества всех стенозов оказалось, что в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких их количество в среднем на 13,8% превышало таковое у больных мультифокальным атеросклерозом без хронической обструктивной болезни легких. При разделении стенозов по локализации на проксимальные, средние и дистальные выявлена

тенденция к преобладанию дистальных стенозов в группе больных с хронической обструктивной болезнью легких. В первой исследуемой группе общее количество стенозов – 111, что составляет 57% от общего количества стенозов, во второй исследуемой группе общее количество стенозов составило 84 (43%). Разделение стенозов согласно локализации на проксимальные, средние и дистальные составило 12,3; 16,4%, 28,2% соответственно в первой исследуемой группе и 14,3; 18,5 и 10,2% соответственно во второй исследуемой группе. То есть количество дистальных стенозов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких почти в три раза превышает таковые у пациентов, не имеющих хроническую обструктивную болезнь легких.

Таким образом, поражение коронарного русла у пациентов с сочетанной патологией – ХОБЛ и мультифокальным атеросклерозом более тяжелое, чем у пациентов без хронической обструктивной болезни легких. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в большинстве случаев выявлено дистальное поражение коронарного русла, более протяженные стенозы коронарных артерий, чем у пациентов без хронической обструктивной болезни легких, что в последующем влияет на прогноз и влечет за собой трудности в выполнении хирургического лечения патологии коронарных артерий.

Стоит отметить, что при изучении возраста и суммарного количества стенозов коронарных артерий у пациентов первой исследуемой группы выявлена связь между возрастом и количеством гемодинамически значимых стенозов. То есть у пациентов с более тяжелым поражением коронарного русла (трех- и четырехсосудистое поражение) старше возраст, чем у пациентов с однососудистым поражением в первой исследуемой группе. Данная связь не выявлена во II исследуемой группе у пациентов, не имеющих хроническую обструктивную болезнь легких. Вероятнее всего, объясняется это тем, что для больных хронической обструктивной болезнью легких возраст во многом отражает длительность течения болезни, длительный анамнез курения, прогрессирование заболевания.

Обращает на себя внимание тот факт, что во второй исследуемой группе все 9 пациентов (т.е. 20%), у которых диагностировали именно многососудистое поражение коронарного русла, имели сахарный диабет (СД) 2 типа. Таким образом, особенности поражения у больных с мультифокальным атеросклерозом в сочетании с ХОБЛ оказались подобными таковым у больных мультифокальным атеросклерозом, имеющих в качестве сопутствующего заболевания сахарный диабет. Эти результаты согласуются с литературными данными, доказывающими что для СД 2 типа характерно множественное поражение коронарного русла атеросклеротическим процессом и вовлечение в процесс дистальных сегментов [2, 3].

Исходя из полученных результатов можно предположить, что у пациентов, имеющих патологию коронарного русла в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, с большой вероятностью возможно поражение и других сосудистых бассейнов. Скорее всего это обусловлено тем, что в основе развития мультифокального атеросклероза при хронической обструктивной болезни легких могут лежать системные эффекты, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию посредством воздействия на сосудистую стенку провоспалительных цитокинов (IL-1альфа, IL-6 TNF-альфа, IL-8 и др.), оксидативный стресс, гипоксемия, снижение периферической чувствительности к инсулину.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что в число предикторов более тяжелого атеросклеротического поражения коронарных артерий, помимо таких общеизвестных факторов риска, как, например, возраст или сахарный диабет, можно включить и ХОБЛ. Эти данные вносят вклад в формирующееся представление о ХОБЛ как о системном заболевании, при котором поражаются отнюдь не только легкие и бронхи [1].

**Заключение**

Особенности поражения коронарного русла у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких невозможно объяснить только воздействием таких факторов риска атеросклероза, как возраст, курение, артериальная гипертензия, наличие сахарного диабета. Несмотря на прием холестеринснижающих препаратов у исследуемых пациентов в анамнезе выявлено, что у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких более распространена дислипидемия, чем у пациентов без хронической обструктивной болезни легких. Наличие атеросклеротического поражения одного из сосудистых бассейнов является фактором риска развития поражения другого сосудистого бассейна, что обусловлено системностью атеросклеротического процесса. Поражение коронарного русла у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и мультифокального атеросклероза

более тяжелое, чем у пациентов без хронической обструктивной болезни легких, в большинстве случаев выявлено дистальное поражение коронарного русла, более протяженные стенозы коронарных артерий. Атеросклероз — это системное заболевание всего организма и наличие такого сопутствующего заболевания, как хроническая обструктивная болезнь легких, усугубляет поражение коронарного русла и увеличивает риск возникновения атеросклероза других сосудистых бассейнов. Согласно полученным данным, в развитии мультифокального атеросклероза большую роль играет эндотелиальная дисфункция, посредством воздействия на сосудистую стенку многих факторов, а хроническая обструктивная болезнь легких усугубляет эндотелиальную дисфункцию, что в свою очередь влияет на прогрессирование и ухудшение течения атеросклеротического процесса.

### Список литературы

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 27–30.

2. Cordeiro da Rocha A.S., Rodrigues Dassa N.P., Monassa Pittella F.J. et al. High mortality associated with precluded coronary artery bypass surgery caused by severe distal coronary artery disease // Circulation. – 2005. – Vol. 112 (Suppl. I). – P. I328–I331.

3. Grundy M.S., Benjamin I.J., Bruke G.L. et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // Circulation –1999. – Vol. 100. – P. 1034–1046.

4. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 809–814.

5. Hayashi M., Fujimoto K., Urushibata K., et al. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease // Chest. – 2003. – Vol. 124. – P. 936–941.

6. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // Chest 2005. – Vol. 128. – P. 2640–2646.

7. Janssens J.P., Herrmann F., MacGee W., et al. Cause of death in older patients with anatomo-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings // J. Am. Geriatr. Soc. – 2001. – Vol. 49. – P. 571–576.

8. Krieger N. Overcoming the absence of socioeconomic data in medical records: validation and application of a census-based methodology // Am. J. Public Health. – 1992. – Vol. 82(5). – P.703–710

9. Maclay J.D., McAllister D.A., MacNee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease // Respirology. – 2007. – Vol. 12. – P. 634–641.

10. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.

### References

1. Avdeev S.N. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn legkih kak sistemnoe zabolevanie. Pulmonologia 2007, no 2, pp. 27–30.

2. Cordeiro da Rocha A.S., Rodrigues Dassa N.P., Monassa Pittella F.J. et al. High mortality associated with precluded coronary artery bypass surgery caused by severe distal coronary artery disease // Circulation. 2005. Vol. 112 (Suppl. I). pp. I328–I331.

3. Grundy M.S., Benjamin I.J., Bruke G.L. et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // Circulation –1999. Vol. 100. pp. 1034–1046.

4. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22. pp. 809–814.

5. Hayashi M., Fujimoto K., Urushibata K., et al. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease // Chest. 2003. Vol. 124. pp. 936–941.

6. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // Chest 2005. Vol. 128. pp. 2640–2646.

7. Janssens J.P., Herrmann F., MacGee W., et al. Cause of death in older patients with anatomo-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings // J. Am. Geriatr. Soc. 2001. Vol. 49. pp. 571–576.

8. Krieger N. Overcoming the absence of socioeconomic data in medical records: validation and application of a census-based methodology // Am. J. Public Health. 1992. 82(5). pp. 703–710.

9. Maclay J.D., McAllister D.A., MacNee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease // Respirology. 2007. Vol. 12. pp. 634–641.

10. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation 2003. Vol. 107. pp. 1514–1519.

**Рецензенты:**

Сидорова Л.Д., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ, г. Новосибирск;

Волков А.М., д.м.н., заведующий лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ «Новосибирского НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н.Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 04.03.2014.

УДК 616.127:615.27:612.014.469

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН МИОКАРДА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

**Лещанкина Н.Ю., Полозова Э.И., Радайкина О.Г., Васильев В.В., Турыгина С.А., Паршкова Т.Ю.**

*ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru*

В работе представлены результаты экспериментального исследования влияния аплегина, витамина Е и эмоксипина на изменения качественного и количественного состава липидов тканевых структур сердца, интенсивность процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантный потенциал, активность фосфолипазы $A_2$, морфофункциональное состояние сердечной мышцы. Показан в сравнительном аспекте кардиопротекторный липидрегулирующий эффект препаратов, который реализуется не только за счет уменьшения интенсивности процессов перекисного окисления липидов и повышения ферментного антиоксидантного потенциала тканевых структур миокарда, но и за счет депрессии активности фосфолипазы $A_2$. Эффективность препаратов в восстановлении функциональных изменений в сердце коррелирует с их способностью корригировать качественные и количественные изменения липидного спектра. На фоне использования препаратов отмечается снижение уровня свободных жирных кислот, лизофосфолипидов, повышение содержания суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина.

**Ключевые слова: аплегин, витамин Е, эмоксипин, перекисное окисление липидов, антиоксидантный потенциал, фосфолипаза $A_2$**

# COMPARATIVE ANALYSIS OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF VARIOUS ANTIOXIDANTS AT SURGICAL ENDOINTOXICATION

**Leschankina N.Y., Polozova E.I., Radaykina O.G., Vasilev V.V., Turygina S.A., Parshkova T.Y.**

*Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru*

The paper presents the results of an experimental study of the influence aplegina, vitamin E and emoxipine on changes in the qualitative and quantitative composition of lipid tissue structures of the heart, the intensity of lipid peroxidation, antioxidant capacity, phospholipase A2 activity, morphology and function of the heart muscle. Shown in a comparative perspective the cardioprotective effect lipidreguliruyuschy drugs, which is implemented not only by reducing the intensity of lipid peroxidation and increase enzyme antioxidant potential myocardial tissue structures, but also due to depressed activity of phospholipase A2. Efficacy in restoring the functional changes in the heart correlated with their ability to correct qualitative and quantitative changes in lipid profile. For background use drugs reported decrease in the free fatty acids, lysophospholipids, elevated levels of total phospholipids, phosphatidylcholine.

**Keywords: aplegin, vitamin E, emoksipin, lipid peroxidation, antioxidant capacity, phospholipase A2**

Как известно, эндотоксикоз при перитоните ведет к выраженным изменениям показателей гомеостаза и способствует значительному ограничению возможности естественных детоксицирующих механизмов. Следствием этого является срыв компенсаторно-адаптационных возможностей [6], что в конечном итоге приводит к развитию полиорганной недостаточности [2], которая включает в себя синдром дыхательных расстройств, синдром печеночной и почечной недостаточности, инфекционно-токсический шок, расстройства сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [5, 8].

При эндотоксикозе, сама концепция которого подразумевает полиорганность развивающейся патологии, миокард становится мишенью вторичного повреждения, вызванного эндогенными токсическими соединениями с комплексом морфофункциональных изменений [7].

В патогенезе поражения различных органов и систем при эндотоксикозе важнейшую роль играют мембранодеструктивные явления, которые приводят к структурным и функциональным изменениям в клетках и тканях [3]. В настоящее время доказано, что мембранодеструктивные процессы обусловлены интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), увеличением образования свободных радикалов и низкомолекулярных продуктов липопероксидации, а также гипоксией [1, 4].

С целью уменьшения выраженности мембранодеструктивных явлений при различных патологических процессах успешно применяют патогенетические схемы терапии, основанные на использовании препаратов антиоксидантного и антигипоксантного типа действия.

**Цель исследования.** Изучить кардиопротекторный липидрегулирующий эффект препаратов из различных фармакологических

групп, обладающих антиоксидантным действием (аплегин, витамин Е, эмоксипин).

## Материалы и методы исследования

В основу работы положены экспериментальные исследования на 48 взрослых беспородных половозрелых собаках обоего пола массой от 5,7 до 14 кг, разделенных для решения поставленных задач на четыре группы. Первая группа – контрольная ($n = 12$). При остром экспериментальном перитоните исследовали морфофункциональное состояние, качественный и количественный состав липидов, интенсивность ПОЛ, фосфолипазную активность тканевых структур миокарда, выраженность эндогенной интоксикации (ЭИ). Вторая группа – опытная ($n = 12$). Исследовали влияние аплегина на вышеуказанные компоненты гомеостаза при остром экспериментальном перитоните. Третья группа ($n = 12$). Диапазон изменений вышеуказанных компонентов гомеостаза изучали на фоне применения витамина Е. Четвертая группа ($n = 12$). В данной группе исследовались эффекты, возникающие при использовании эмоксипина.

**Моделирование перитонита**. Под общим обезболиванием (тиопентал-натрий 0,04 г/кг массы) животным в брюшную полость шприцем вводили 20% каловую взвесь из расчета 0,5 мл/кг массы тела животного (Власов А.П., 1991). Через сутки после этой манипуляции животным выполняли срединную лапаротомию, оценивали возникшие патологические изменения в брюшной полости и санировали ее. В контрольные сроки (1, 3, 5 сутки) животным производили релапаротомию, биопсию ткани миокарда, осуществляли забор крови. Все экспериментальные исследования у животных выполнялись под общим обезболиванием.

В послеоперационном периоде экспериментальным животным проводили дезинтоксикационную (внутривенное введение 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного) и противовоспалительную (внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора канамицина из расчета 15 мг/кг массы животного) терапию.

В опытных группах (вторая, третья и четвертая) животным в комплексную терапию включали лекарственные средства, обладающие антиоксидантным эффектом. Во второй группе животным ежедневно выполнялись внутривенные введения 10% раствора аплегина из расчета 10 мг/кг массы тела, в третьей – внутримышечно вводился 10% раствор альфа-токоферола ацетата из расчета 5 мг/кг; в четвертой – ежедневно внутривенно вводился 1% раствор эмоксипина из расчета 10 мг/кг.

Липиды из биоптатов миокарда экстрагировали хлороформметаноловой смесью (Хиггинс Дж.А., 1990). Липиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинах. Полярные фосфолипиды разделяли на пластинах фирмы Merk на стеклянной основе, нейтральные липиды фракционировали на силикагелевых пластинах для обращенно-фазной тонкослойной хроматографии (Хиггинс Дж.А., 1990; Vaskovsky V.E. et al., 1975). Молекулярный анализ липидов проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Sowtware).

Содержание малонового диальдегида (МДА) оценивали в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Для определения антиокислительной активности липидов предварительно проводили индукцию липопереокисления раствором сульфата железа в концентрации 5 мкмоль в течение часа. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана (Гуревич В.С. и др., 1990; Досон Р. и др., 1991). Активность фосфолипазы $A_2$ (Фл $A_2$) оценивали в среде, содержащей 10 ммоль трис-HCL-буфер (pH 8,0), 150 ммоль тритон Х-100, 10 ммоль $CaCl_2$ и субстрат (1,2 ммоль). В качестве субстрата использовали фосфатидилхолины яичного желтка. Регистрацию каталитической деятельности фермента проводили титрометрическим методом по мере образования свободных жирных кислот. Расчет проводили по калибровочной кривой, построенной по пальмитиновой кислоте, и выражали в мкмоль/с/г белка (Трофимов В.А., 1999). Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в стандартных отведениях на электрокардиографе ЭК ЭТ-01-«Р-Д». Концентрацию общего белка определяли по способу Бредфорд. Оценивали уровень молекул средней массы (МСМ) (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994). Определяли общую и эффективную концентрацию альбумина (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994). Проводили световую микроскопию при окраске препаратов гематоксилин-эозином.

Полученные цифровые экспериментальные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием $t$ критерия Стьюдента. Вычисления и построение диаграмм, отражающих динамику изученных показателей, совершали с поддержкой программы Microsoft Excel XP. Применен текстовый процессор Microsoft Word XP.

## Результаты исследования и их обсуждение

При моделировании острого перитонита в организме экспериментальных животных развивался синдром ЭИ. Отмечено повышение уровня как гидрофильных, так и гидрофобных токсических продуктов. Так, уровень молекул средней массы повышался более чем в 2 раза, индекс токсичности (ИТ) плазмы по альбумину возрастал в 2–4 раза, резерв связывания альбумина во все исследуемые сроки наблюдения был ниже исходного значения более, чем на 50% ($p < 0,05$).

Развитие при перитоните синдрома ЭИ тесно коррелировало с интенсификацией процессов ПОЛ, активность которых более ярко представлена на организменном уровне.

После моделирования перитонита в плазме крови по отношению к исходу отмечалось увеличение уровня диеновых конъюгатов на 57,3% ($p < 0,05$), триеновых конъюгатов – на 39,2% ($p < 0,05$), МДА – на 69,5% ($p < 0,05$), индуцированного МДА – на 114,3% ($p < 0,05$), снижение активности СОД на 71,1% ($p < 0,05$). Возрастала активность Фл $A_2$ более чем в 10 раз ($p < 0,05$). Подтверждался факт зависимости степени выраженности ЭИ от накопления первичных и вторичных молекулярных продуктов липопереокисления и активации Фл $A_2$.

На органном уровне (в ткани сердца) выраженность процессов ПОЛ отмечена в меньшей степени. При этом активность Фл $A_2$ повышалась на 25,8% ($p < 0,05$), а СОД снижалась на 42,5% ($p < 0,05$).

Опыты показали, что в тканевых структурах миокарда при эндотоксикозе развиваются выраженные расстройства липидного обмена. Так, уровень эфиров холестерола уменьшался на 23,4% ($p < 0,05$), а суммарных фосфолипидов – на 17,9% ($p < 0,05$), в спектре которых выявлялись следующие изменения: уменьшение уровня сфингомиелина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита на 15,9; 26,8 и 17,6% ($p < 0,05$) соответственно, что указывает на изменение состояния липидного бислоя мембран кардиомиоцитов, в частности его жидкостных свойств. На этом фоне происходило увеличение уровня моноацилглицерола на 9,5% ($p < 0,05$), диацилглицерола – на 4,1% ($p < 0,05$), свободных жирных кислот на 10,7% ($p < 0,05$), лизофосфолипидов – на 282,1% ($p < 0,05$), что указывает на развитие мембранодестабилизирующих процессов.

Выявленные изменения обуславливали и расстройства морфофункционального состояния миокарда, которые были представлены выраженными сосудистыми и дистрофическими изменениями. При изучении показателей ЭКГ оказалось, что число сердечных сокращений увеличивалось на 8,3% ($p < 0,05$), амплитуда зубца Т уменьшалась на 27,5% ($p < 0,05$). Также обнаруживалось достоверное уменьшение от нормы интервалов RR, PQ, QRS; зубцов S, Q.

Следовательно, при перитоните развивается выраженная ЭИ, наступает интенсификация процессов липопереокисления и активизация Фл $A_2$, нарушается состав липидного бислоя кардиомиоцитов, что в конечном итоге ведет к функциональным расстройствам со стороны сердца. Наибольшая степень выраженности указанных нарушений регистрировалась в первые 3 суток эксперимента.

Традиционная терапия не обладает способностью быстро корригировать развившиеся нарушения гомеостаза. Даже на конечном этапе послеоперационного наблюдения (5 сутки) исследуемые показатели ЭИ достоверно отличались от исходных значений.

Во второй серии включение аплегина в схему комплексной терапии острого перитонита приводило к снижению интоксикации. Об этом свидетельствовали меньшие колебания исследуемых показателей ЭИ. При сравнительном анализе с результатами контрольной группы установлено, что через сутки после операции аплегин приводил к снижению содержания МСМ, ИТ и повышению уровня резерва связывания альбумина соответственно на 10,13, 28,76 и 26,67% ($p < 0,05$). Причем к 5 суткам лечения показатели приближались к исходному значению, а их разрыв с контрольными результатами еще больше увеличивался.

Аплегин способствовал снижению процессов ПОЛ и уменьшал активность Фл $A_2$, оказывал липидрегулирующий эффект. Однако его фармакологическое действие обнаруживалось лишь к 3–5 суткам.

На первом этапе наблюдения в плазме крови содержание диеновых конъюгатов уменьшалось незначительно, спустя 3 суток – их уровень продолжал снижаться и к конечному сроку наблюдения приближался к исходным значениям, но был отличен от таковых данных контроля. После первого введения аплегина активность Фл $A_2$ в плазме крови оставалась повышенной. Не изменялся ее уровень и к третьим суткам наблюдения. Однако через 5 суток после санации брюшной полости активность Фл $A_2$ в плазме крови снижалась на 23,9% ($p < 0,05$).

Установлено, что аплегин оказывает влияние и на органном уровне – в ткани сердца. Нами отмечено, что при использовании препарата морфофункциональные изменения со стороны сердечной мышцы снижались, однако к конечному сроку наблюдения (пятые сутки) сохранялся слабо выраженный воспалительный процесс в миокарде, а исследуемые показатели функционального состояния сердечной мышцы не отличались от таковых контрольной группы.

При биохимической оценке выявлено, что через 3–5 суток применения препарата в тканевых структурах сердечной мышцы выраженность процессов ПОЛ уменьшалась, наблюдалось снижение активности Фл $A_2$. При этом увеличивался антиоксидантный потенциал ткани сердца: активность СОД увеличивалась на 15,5% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Уменьшение активности ПОЛ и Фл $A_2$ способствовало восстановлению липидного спектра структур миокарда. Наиболее существенным модификациям подверглись такие фракции липидов, как свободные жирные кислоты, лизофосфолипиды, фосфатидилхолин. Через трое суток на фоне применения аплегина уровень свободных жирных кислот падал на 27,6% ($p < 0,05$), через пять суток – на 36,9% ($p < 0,05$). Модификации подверглись и нейтральные липиды. Так, к пятым суткам уменьшался уровень моноацилглицеролов, диацилглицеролов на 35,4 и 16,8% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2).

Таким образом, на фоне использования аплегина, за счет снижения интенсивности ПОЛ и депрессии Фл $A_2$ происходит более быстрое, по сравнению с контролем,

восстановление морфофункционального состояния миокарда. Однако наиболее полно эффект препарата реализуется лишь к конечному сроку применения.

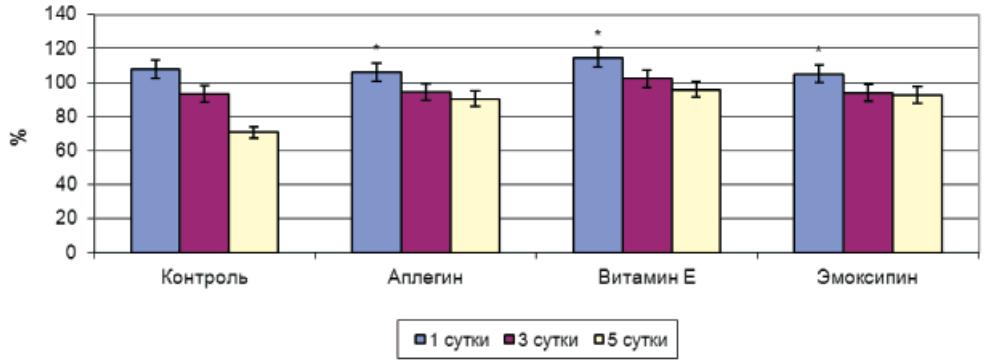



*Рис. 1. Влияние антиоксидантов на активность фосфолипазы А2 ткани сердца при остром перитоните. Звездочкой отмечены данные, значение которых достоверно по отношению к норме*

Включение в комплекс лечебных мероприятий при остром перитоните альфатокоферола ацетата также способствовало снижению выраженности ЭИ, интенсивности ПОЛ и подавлению активности фосфолипазы $A_2$. Влияние препарата прослеживается и на органном уровне. В тканевых структурах сердца на фоне его использования модифицируется как качественный, так и количественный состав липидов, что способствует восстановлению морфофункционального состояния миокарда.

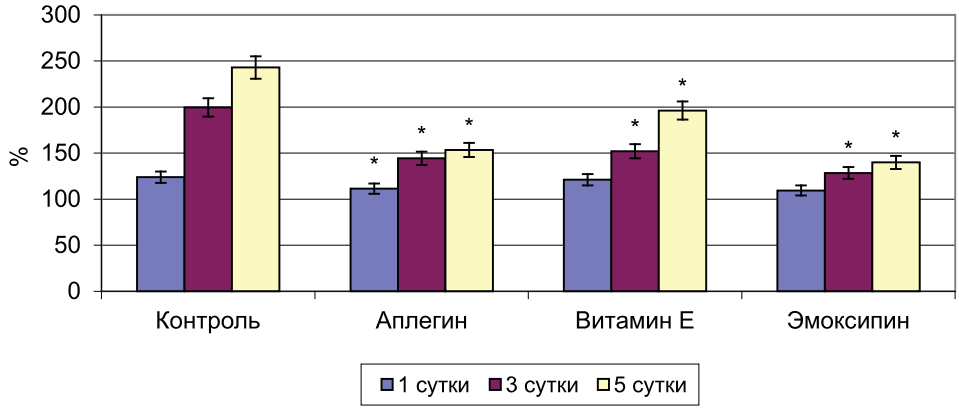



*Рис. 2. Влияние антиоксидантов на уровень свободных жирных кислот миокарда при остром перитоните.*

На фоне применения эмоксипина при лечении острого перитонита имело место уменьшение ЭИ, снижение интенсивности ПОЛ и подавление активности Фл $A_2$. Важно отметить, что препарат нормализует липидный гомеостаз. В то же время выявляется разница воздействия препарата в различных средах. В плазме крови ряд эффектов начинает прослеживаться в первые сутки применения, а полноценное действие проявляется с 3 суток применения. На органном уровне существенное воздействие эмоксипина регистрируется с первых суток, а в последующем их эффективность не столь выражена.

Из изложенного вытекает, что использование препаратов, обладающих способностью корригировать интенсивность основных процессов, регулирующих морфофункциональное состояние биомембраны, является патогенетически обоснованным. Изучение фармакодинамики ряда из них (аплегин, витамин Е, эмоксипин) подтвердило данный факт. Использование их при ЭИ позволило уменьшить выраженность липидных перестроек в сердечной мышце, что, видимо, во многом и обусловило восстановление функциональных ее характеристик. Интересно отметить и тот факт, что указанные лекарственные средства кардиопротекторный липидрегулирующий эффект осуществляли не только за счет регулирования интенсивности процессов ПОЛ, но и за счет депрессии активности Фл $A_2$.

Безусловно, в кардиопротекторном эффекте препаратов, обладающих антиоксидантным типом действия, определенную роль следует отнести и их способности снижать выраженность эндогенной интоксикации как одному из ведущих факторов, вызывающих каскад патофизиологических реакций, в том числе и со стороны сердца.

## Выводы

1. При эндотоксикозе перитонеального генеза в тканевых структурах сердца возникают выраженные липидные перестройки, характеризующиеся модификацией качественного и количественного состава липидов, которые сопровождаются морфологическими и функциональными нарушениями в ткани сердца, интенсификацией процессов ПОЛ, повышением активности Фл $A_2$ и снижением антиоксидантной защиты.

2. Применение при ЭИ препаратов, обладающих антиоксидантным действием (аплегин, витамин Е, эмоксипин), приводит к уменьшению морфофункциональных изменений в сердце. Кардиопротекторный эффект наиболее выражен у эмоксипина, менее – у аплегина и витамина Е.

3. Реализация кардиопротекторного эффекта используемых антиоксидантов четко прослеживается на их способности восстанавливать функциональные нарушения сердечной мышцы, что подтверждается увеличением амплитуды зубца Т, восстановлением уровня интервала ST и уменьшением тахикардии.

4. Эффективность тестированных лекарственных средств в восстановлении функциональных изменений в сердце коррелирует с их способностью корригировать качественные и количественные изменения липидного спектра. На фоне использования препаратов отмечается снижение уровня свободных жирных кислот, лизофосфолипидов, повышение содержания суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина.

5. Кардиопротекторный липидрегулирующий эффект исследованных препаратов реализуется не только за счет уменьшения интенсивности процессов ПОЛ и повышения ферментного антиоксидантного потенциала тканевых структур миокарда, но и за счет депрессии активности Фл $A_2$. Причем существенное влияние на фосфолипазную активность исследованных препаратов происходит после первого их введения.

### Список литературы.

1. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 68. – № 5. – С. 72–78.

2. Афанасьева И.А. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 6. – С. 11–12.

3. Власов А.П., Тарасова Т.В., Трофимов В.А. Мембранодестабилизирующие явления при токсическом повреждении легких и сердца и их коррекция. – М.: Наука, 2010. – 328 с.

4. Гаврилюк В.П., Конопля А.И., Ярош А.Л. Перекисное окисление липидов и мембрана эритроцитов в условиях экспериментальной хирургической патологии // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV. – № 2. – С. 7–9.

5. Кижаева Е.С., Закс И.О. Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 1. – С. 14–18.

6. Лысова Н.Л., Гуревич Л.Е., Трусов О.А. Иммуногистохимическая характеристика печени у больных перитонитом (на материале ранних вскрытий) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132. – № 10. – С. 596–600.

7. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Семенов Д.Е. Паренхиматозно-стромальные отношения в миокарде: регенераторно-пластическая недостаточность кардиомиоцитов и развитие диффузного кардиосклероза // Бюлл. эксп. биол. и медицины. – 2001. – № 7. – С. 103–109.

8. Marshall J. C. Intra-abdominal infections // Microbes and infection. – 2004. – Vol. 6. – P. 1015–1025.

### References

1. Aleksandrova A.E. *Antigipoksicheskaja aktivnost' i mehanizmy dejstvija nekotoryh sinteticheskih i prirodnyh soedinenij* // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2005. T. 68. no. 5. pp. 72–78.

2. Afanas'eva I.A. *Sravnitel'naja ocenka urovnja jendogennoj intoksikacii u lic raznyh vozrastnyh grupp* // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2004. no. 6. pp. 11–12.

3. Vlasov A.P., Tarasova T.V., Trofimov V.A. *Membranodestabilizirujushhie javlenija pri toksicheskom povrezhdenii legkih i serdca i ih korrekcija*. M.: Nauka. 2010. 328 p.

4. Gavriljuk V.P., Konoplja A.I., Jarosh A.L. *Perekisnoe okislenie lipidov i membrana jeritrocitov v uslovijah jeksperimental'noj hirurgicheskoj patologii* // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2007. T. XIV. no. 2. pp. 7–9.

5. Kizhaeva E.S., Zaks I.O. *Poliorgannaja nedostatochnost' v intensivnoj terapii // Vestnik intensivnoj terapii*. 2004. no. 1. pp. 14–18.

6. Lysova N.L., Gurevich L.E., Trusov O.A. *Immunogistohimicheskaja harakteristika pecheni u bol'nyh peritonitom (na materiale rannih vskrytij)* // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2001. T. 132. no. 10. pp. 596–600.

7. Nepomnjashhih L.M., Lushnikova E.L., Semenov D.E. *Parenhimatozno-stromal'nye otnoshenija v miokarde: regeneratorno-plasticheskaja nedostatochnost' kardiomiocitov i razvitie diffuznogo kardioskleroza* // Bjull. jeksp. biol. i mediciny. 2001. no. 7. pp. 103–109.

8. Marshall J. C. *Intra-abdominal infections* // Microbes and infection. 2004. Vol. 6. pp. 1015–1025.

**Рецензенты:**

Смолькина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 57.085.23

# ВЛИЯНИЕ СЕКРЕТОРНЫХ ФАКТОРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ И МИГРАЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

**[1]Лыков А.П., [1]Бондаренко Н.А., [2]Сахно Л.В., [2]Шевела Е.Я., [1]Повещенко О.В., [1]Ким И.И., [1]Никонорова Ю.В., [1]Коненков В.И.**

*[1]ФГБУ «НИИКЭМ» СО РАМН, Новосибирск, e-mail: lykovalex@freemail.ru;;*
*[2]ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН, Новосибирск, e-mail: lsahno53@mail.ru*

Стволовые/прогениторные клетки, в том числе и мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, используются для клеточной терапии при различных патологических процессах в организме человека и животных, в частности при хронической сердечной недостаточности для активации процессов репарации/регенерации поврежденного миокарда и активации неоангиогенеза. О взаимодействии между эндотелиальными клетками и мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками известно недостаточно. Проведено исследование функциональной активности мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток из жировой ткани человека в режиме реального времени под влиянием ростовых факторов, содержащихся в кондиционной среде от клеток эндотелиальной линии человека EA.Hy926. Показано, что в присутствии кондиционной среды от клеток эндотелиальной линии человека EA.Hy926 мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки быстрее пролиферируют и мигрируют и что данный эффект обусловлен продукцией биологически активных веществ клетками эндотелиальной линии.

**Ключевые слова: мультипотентные стромальные мезенхимальные клетки из жировой ткани, пролиферация, миграция, в режиме реального времени, цитокины и ростовые факторы, эндотелиальные клетки**

# THE IMPACT OF SECRETORY FACTORS ENDOTHELIAL CELLS ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF HUMAN MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS

**[1]Lykov A.P., [1]Bondarenko N.A., [2]Sakhno L.V., [2]Shevela E.Y., [1]Poveschenko O.V., [1]Kim I.I., [1]Nikonorova Y.V., [1]Konenkov V.I.**

*[1]FSBI «Institute Clinical and Experimental Lymphology» SB RAMS, Novosibirsk, e-mail: lykovalex@freemail.ru;*
*[2]FSBI «Institute of Clinical Immunology» SB RAMS, Novosibirsk, e-mail:lsahno53@mail.ru*

Stem/progenitor cells, including multipotent mesenchymal stromal cells are used for cellular therapy of different pathological processes in humans and animals, in particular in chronic heart failure to activate the process of repair/regeneration of damaged myocardium and activation of neoangiogenesis. About the interaction between endothelial cells and multipotent mesenchymal stromal cells known enough. The research of functional activity of multipotent mesenchymal stromal cells from human adipose tissue in real time under the influence of growth factors contained in the conditioned environment from human endothelial line EA.Hy926 cells. It is shown that in the presence of the conditional environment from human endothelial line EA.Hy926 cells the multipotent mesenchymal stromal cells from human adipose tissue faster proliferate and migrate and that this effect is due to the production of biologically active substances by endothelial cells line.

**Keywords: the bone marrow – multipotent stromal mesenchymal cells, proliferation, migration, in real time, cytokines and growth factors, endothelial cells**

Использование аутологичных стволовых/прогениторных клеток, в том числе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) в клинической практике рассматривается как перспективный метод терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и при хронической сердечной недостаточности [6, 8–9]. Известно, что ЭПК принимают активное участие в процессах репарации/регенерации повреждений стенок сосудов. Формирование новых сосудов в постнатальном периоде осуществляется как за счет развития коллатеральных сосудов (артериогенез), новых капилляров (неоангиогенез) путем миграции и пролиферации предсуществующих дифференцированных эндотелиальных клеток, так и васкулогенеза, когда сосуды образуются из ЭПК [4]. Также показано, что резидентные прогениторные клетки, через продукцию биоактивных веществ, стимулируют миграцию в зону повреждения зрелых эндотелиальных клеток и ЭПК из других зон, программируя их дифференцировку в зрелые клетки и способствуя тем репарации повреждений [4]. Использование ММСК, в том числе и из жировой ткани (ЖТ), в медицине связано с противовоспалительной активностью, способностью стимулировать процессы васкуляризации в зоне

ишемии тканей и органов, а также дифференцировкой в адипогенном, остеогенном, хондрогенном и миогенном направлениях, в том числе и в кардиомиоциты [2–4, 6, 9]. Функциональная активность ММСК регулируется различными биологически активными веществами, в том числе цитокинами и ростовыми факторами, продуцируемыми микроокружением. Известно, что ЭПК продуцируют ряд биологически активных веществ, способных оказывать влияние на окружающие их ткани и клетки [2]. В доступной литературе имеются единичные исследования, посвященные взаимодействию ММСК с ЭПК, в которых главная роль отводится именно биологически активным веществам, продуцируемым данными клетками [4–5].

**Целью данного исследования** было изучение эффекта цитокинов и ростовых факторов, продуцируемых эндотелиальными клетками на функциональную активность ММСК.

## Материалы и методы исследования

ММСК из ЖТ от условно здоровых лиц получали при проведении процедуры липосакции. ЖТ подвергали ферментативной диссоциации с использованием 0,1% раствора коллагеназы I типа (Sigma-Aldrich, США). Для получения ЖТ-ММСК клетки ЖТ инкубировали в пластиковых флаконах для культур тканей (TPP, Швейцария) в питательной среде αMEM (Биолот, СПб), дополненной 100 мкг/мл гентамицина сульфата (Дальхимфарм, Хабаровск), 2 ммоль L-глютамина (ICN, США) и 20%FCS, при 37°C в $CO_2$-инкубаторе. В экспериментах использовали ЖТ-ММСК от 2–6 пассажа. Для адипогенной дифференцировки ЖТ-ММСК инкубировали в посадочной среде с добавлением $10^{-7}$ М дексаметазона и 0,5 мМ изобутилметилксантина. Для остеогенной дифференцировки КМ-ММСК инкубировали с добавлением к посадочной среде $10^{-9}$ М дексаметазона, 10 мМ β-глицерофосфата и 50 мкг/мл аскорбат-2-фосфотазы. Клетки культивировали 14 дней, замену среды осуществляли каждые 3–4 дня. Морфологическую картину КМ-ММСК оценивали под инвертированным микроскопом Olympus (Япония). Фенотип ЖТ-ММСК исследовали на проточном цитометре FACSCantoII (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител меченых FITC и PE к CD3, CD14, CD16, CD14, CD20, HLA-DR, (Сорбент, Россия), а также к CD34, CD45, CD73, CD90, CD105 (Becton Dickinson, США). Спонтанную и индуцированную (30% кондиционной среды от клеток эндотелиальной линии человека EA.Hy926) пролиферацию ЖТ-ММСК исследовали по изменению клеточного импеданса на аппарате Real-Time Cell Analyzer single-plate Instrument xCELLigence System (Roche Applied Science, Германия) в режиме реального времени и выражали в клеточном индексе (КИ): КИ = (Rn – Rb)/*t*, где Rb – это исходное значение импеданса в лунке, содержащей только ростовую для клеток среду, а Rn – это значение импеданса в лунке в любое время (t), содержащей помимо ростовой среды и тестируемые клетки. Миграцию ЖТ-ММСК исследовали на аппарате Cell-IQ в режиме реального времени (CM Technologies, Финляндия). Для этого ЖТ-ММСК вносили в 96 луночные плоскодонные планшеты на 24 часа в культуральной среде для адгезии к пластику. Через 24 часа в центре лунки наносили кончиком наконечника на 200 мкл рану, слущенные клетки удалялись двукратным промыванием лунки забуференным физиологическим раствором, вносилась культуральная среда с минимальным содержанием сыворотки (1%). В опыте вносили КС от клеток EA. Hy926 (30 или 50%), рекормон – рекомбинантный человеческий эритропоэтин (30 Ед./мл; Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) и VEGF – ростовой фактор эндотелия сосудов (10 нг/мл; BioVision, США). Планшет помещали в аппарат Cell-IQ, в котором подается газовая смесь (95% кислорода и 5% $CO_2$), задавали условия съемки параметров в лунке (количество полей просмотра – 16, интервал между съемками – 15 минут), в результате чего аппарат в автоматическом режиме производил сканирование выбранных областей лунки и сохранял результаты в виде изображений. Оценка результатов исследований производилась с использованием пакета программ Cell-IQ analyzer. Для получения КС от клеток EA. Hy926, любезно предоставленных Dr. C.J. Edgel (Университет Каролины, США), клетки инкубировали в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 10% FCS (HyClone, США), 160 мкг/мл гентамицина сульфата (Дальхимфарм, Хабаровск), 2 ммоль L-глютамина (ICN, США) и HAT, добавку к среде, содержащую гипоксантин, аминоптерин и тимидин (ICN, США). Через 72 часа надосадочная жидкость снималась, разливалась по аликвотам и хранилась при –70°C до момента использования в работе. Уровни TNF-α, IL-10, IL-18, IL-8, Epo, G-CSF, VEGF определяли с использованием коммерческого набора производства «Вектор-БЕСТ» (г. Новосибирск). Уровень продукции стойких метаболитов оксида азота (NO) в кондиционных средах EA.Hy926 исследовали с использованием реактива Грейсса. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0, меры центральной тенденции и рассеяния описаны медианой (Me), нижним (Lq) и верхним (Hq) квартилями; достоверность различий рассчитывалась по U-критерию Манна-Уитни и принималась при значениях $p < 0,05$.

## Результаты исследования и их обсуждение

На ранних сроках культивирования ядросодержащие клетки из стромально-васкулярной фракции жировой ткани доноров были гетерогенными, а к 14 дню становились гомогенными, приобретали веретенообразную форму, характерную для клеток мезенхимальной принадлежности (рис. 1, а, б), обладали способностью к формированию колониеобразующих единиц, а также к цитодифференцировке в адипогенном (рис. 1, в) и остеогенном (рис. 1, г) направлении. Иммунофенотипический анализ ЖТ-ММСК выявил, что использованные в экспериментальном исследовании ММСК доноров были позитивны по экспрессии типичных для ММСК маркеров – CD73 (98,0; 97,0–99,0), CD90 (95,5; 89,0–99,0)

и CD105 (96,0; 94,0–96,0) и негативны в отношении следующих кластеров дифференцировки – CD3, CD14, CD16, CD20, HLA-DR, CD34, CD45. Анализ изменения импеданса ЖТ-ММСК выявил зависимость пролиферации от наличия в питательной среде ростовых факторов, содержащихся в FCS и КС (рис. 2, а). Так, для ЖТ-ММСК показано статистически значимое подавление пролиферативного потенциала при 1% FCS в питательной среде по сравнению с пролиферацией в присутствии 10% FCS ($p < 0,05$)и 30% КС от клеток EA. Hy926 ($p < 0,05$).

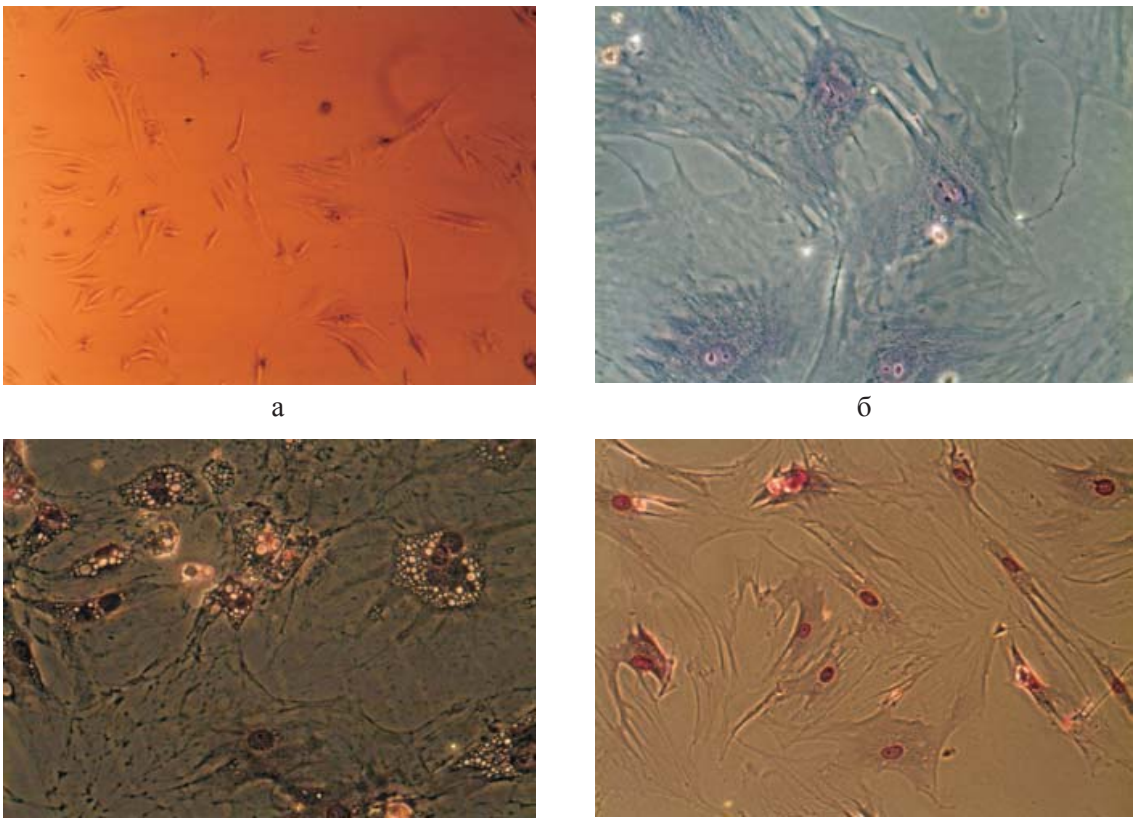
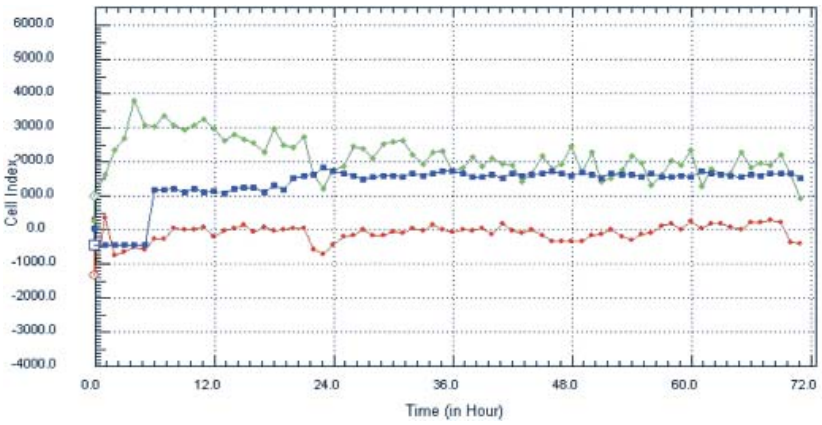



*Рис. 1. Морфология ЖТ-ММСК:*
*а – веретенообразная морфология ЖТ-ММСК (х40; нативный препарат); б – ЖТ-ММСК окраска по Романовскому-Гимзе (х400); в – адипогенная дифференцировка ЖТ-ММСК окраска Oil Red-O и докрашивание по Романовскому-Гимзе (х400); г – остеогенная дифференцировка ЖТ-ММСК окраска $AgNO_3$ и докрашивание по Романовскому-Гимзе (х400).*




а

б

в

г

*Рис. 2. Показатели изменения клеточного импеданса ЖТ-ММСК в режиме реального времени на аппарате xCELLigence System (а) и миграционная активность ЖТ-ММСК в режиме реального времени по данным аппарата Cell-IQ (б–г):*
*а – красная линия – 1% FCS, зеленая линия – 10% FCS, синяя линия – 30% КС;*
*б – круг – 1% FCS, треугольник – 30% КС, ромб – 50% КС; в – круг – 1% FCS, треугольник – рекормона (30 ЕД/мл);г – круг – 1% FCS, треугольник – VEGF (10 нг/мл)*

Одним из параметров, характеризующих функциональную активность ЖТ-ММСК, является способность к миграции в направлении градиента концентрации хемотаксических веществ, в том числе и ростовых факторов [9]. Как видно из рис. 2, б, ЖТ-ММСК статистически значимо быстрее мигрируют в область «раневой поверхности» в присутствии 30% КС от клеток EA.Hy926 ($p < 0,05$). В то же время наличие 50% КС в питательной среде в меньшей степени активировало миграцию ЖТ-ММСК в область «раневой поверхности» по сравнению с контролем (рис. 2, б). Также показано статистически значимое увеличение пролиферативной и миграционной способности ЖТ-ММСК под влиянием рекормона (рис. 2, в) и VEGF (рис. 2, г). Известно, что функциональная активность ММСК зависит от цитокинов и ростовых факторов [4–5, 7]. Поэтому нами были оценены уровни продукции биологически активных веществ клетками EA.Hy926. Показано, что клетки EA.Hy926 продуцируют IL-8 (1870,75; 1405,0–3253,25 пг/мл), IL-10 (169,0; 80,0–244,0 пг/мл), IL-18 (223,0; 161,25–473,5 пг/мл), TNF-α (11,25; 10,0–13,75 пг/мл), G-CSF (31,0; 14,75–67,25 пг/мл), VEGF (75,0;25,0–197,5 пг/мл), Epo (300,0; 245,0–547,5 мМЕ/мл) и NO (3,55; 2,9–4,15 μМ/мл), способные стимулировать процессы пролиферации и миграции в микроокружение. Полученные данные о морфофункциональных свойствах ЖТ-ММСК не противоречат имеющимся в литературе данным, в которых также указывается возможность получать ММСК из жировой ткани, напоминающих фибробласты, обладающие способностью к образованию колоний и дифференцировке в остеогенном и адипогенном направлении, а фенотипически такие клетки несли маркеры, характерные для ММСК [3]. Результаты анализа пролиферативной активности ЖТ-ММСК в присутствии КС, полученной от клеток человеческой эндотелиальной гибридомы EA.Hy926, морфологически имеющей черты эндотелиоцитов для средних и крупных сосудов, указывают на активацию пролиферативного потенциала по сравнению с таковым параметром для клеток, росших в обедненной сывороткой питательной среде. Также в присутствии КС от клеток EA.Hy926 нами отмечено увеличение миграционного потенциала ЖТ-ММСК в тесте «раневой поверхности». Активация пролиферации и миграции КС от клеток EA.Hy926 может быть обусловлена тем фактом, что многие клетки организма способны к продукции биологически активных веществ, в том числе и стволовые/прогениторные клетки. В подтверждение данной гипотезы нами был исследован спектр продукции биологически активных веществ клетками EA.Hy926. Нами показана продукция широкого спектра цитокинов и ростовых факторов EA.Hy926. Известно, что КС от ММСК подавляет процессы апоптоза печеночной ткани при ее повреждении $CCl_4$ [8]. С учетом того факта, что в КС от клеток EA.Hy926 содержатся биологически активные вещества, то не исключено, что именно за счет их наличия (эритропоэтин, TNF-α, IL-8, G-CSF) и выявляется стимулирующее влияние на функциональную активность ЖТ-ММСК. Известно, что эритропоэтин оказывает протективный эффект и на клетки негемопоэтического ряда, обусловленный стимуляцией через экспрессируемые на поверхности клеток рецепторов к нему или же через активацию в них генов эритропоэтина и синтезом эритропоэтина в клетках, тем самым оказывая ауто- и паракринный характер регуляции функциональной активности этих тканей [1]. Под действием TNF-α активируется продукция IL-8 ММСК и дифференцировка их в направлении эпителиоцитов легких [7].

## Заключение

Таким образом, при сокультивировании ЖТ-ММСК с кондиционной средой от клеток человеческой эндотелиальной гибридомы EA.Hy926 отмечается активация процессов пролиферации и миграции ЖТ-ММСК, что может быть использовано для предобработки ММСК с последующим их введением в организм пациента с целью улучшения приживления ММСК и проявления ими более выраженного позитивного терапевтического эффекта.

## Список литературы

1. Захаров М.Ю. Цитопротекторные функции эритропоэтина / М.Ю. Захаров // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 16–21.

2. Кругляков П.В. Дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток в кардиомиоцитарном направлении in vitro и in vivo / П.В. Кругляков, И.Б. Соколова, Н.Н Зинькова // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2006. – № 4. – С. 194–197.

3. Повещенко О.В. Способы выделения и условия культивирования мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека, полученной из различных источников / О.В. Повещенко, А.П. Колесников, И.И. Ким // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 5. – С. 90–95.

4. Aguirre A. Dynamics of bone marrow-derived endothelial progenitor cell/mesenchymal stem cell interaction in co-culture and its implications in angiogenesis / A. Aguirre, J.A. Planell, E. Engel // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – Vol. 400. – P. 284–291.

5. Hoch A.I. Differentiation-dependent secretion of proangiogenic factors by mesenchymal stem cells / A.I. Hoch,

B.Y. Binder, D.C. Genetos // PLoS ONE 2012; 7: e35579. doi: 10.1371/journal.pone.0035579.

6. Ichim T.E. Feasibility of combination allogeneic stem cell therapy for spinal cord injury: a case report / T.E. Ichim, F. Solano, F. Lara // Int. Arch. Med. 2010; 3. doi: 10.1186/1755-7682-3–30.

7. Perng D.W. miRNA-146a expression positively regulates tumor necrosis factor-α-induced interleukin-8 production in mesenchymal stem cells and differentiated lung epithelial-like cells / D.W. Perng, D.M. Yang, Y.H. Hsiao // Tissue Eng. Part A. – 2012. – Vol. 18. – P. 2259–67.

8. Xagorari A. Protective effect of mesenchymal stem cell-conditioned medium on hepatic cell apoptosis after acute liver injury / A. Xagorari, E. Siotou, M. Yiangou // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2013. – Vol. 6. – P. 831–840.

9. Yeum C.E. Quantification of MSCs involved in wound healing: use of SIS to transfer MSCs to wound site and quantification of MSCs involved in skin wound healing / C.E. Yeum, E.Y. Park, S-B. Lee // J. Tissue Eng. Regen. Med. – 2013. – Vol. 7. – P. 279–291.

## References

1. Zakharov Yu.M. Cytoprotective effects of erythropoietin / Yu.M. Zakharov // Klinicheskaya nefrologiya. 2009. no.1. pp. 16–21.

2. Kruglyakov P.V. Differentiation of mesenchymal stromal cells into cardiomyocyte direction in vitro and in vivo / P.V. Kruglyakov, I.B. Sokolova, N.N. Zinkova // Kletochnyie tehnologii v biologii i meditsine 2006. no. 4. pp. 194–197.

3. Poveschenko O.V. Methods of isolation and condition cultivation stromal cells of human adipose tissue / O.V. Poveschenko, A.P. Kolesnikov, I.I. Kim // Byulleten SO RAMN 2008. no. 5. pp. 90–95.

4. Aguirre A. Dynamics of bone marrow-derived endothelial progenitor cell/mesenchymal stem cell interaction in co-culture and its implications in angiogenesis / A. Aguirre, J.A. Planell, E. Engel // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. Vol. 400. pp. 284–291.

5. Hoch A.I. Differentiation-dependent secretion of pro-angiogenic factors by mesenchymal stem cells / A.I. Hoch, B.Y. Binder, D.C. Genetos // PLoS ONE 2012; 7: e35579. doi: 10.1371/journal.pone.0035579.

6. Ichim T.E. Feasibility of combination allogeneic stem cell therapy for spinal cord injury: a case report / T.E. Ichim, F. Solano, F. Lara // Int. Arch. Med. 2010; 3. doi: 10.1186/1755-7682-3–30.

7. Perng D.W. miRNA-146a expression positively regulates tumor necrosis factor-α-induced interleukin-8 production in mesenchymal stem cells and differentiated lung epithelial-like cells / D.W. Perng, D.M. Yang, Y.H. Hsiao // Tissue Eng. Part A. 2012 Vol. 18. pp. 2259–67.

8. Xagorari A. Protective effect of mesenchymal stem cell-conditioned medium on hepatic cell apoptosis after acute liver injury / A. Xagorari, E. Siotou, M. Yiangou // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2013. Vol. 6. pp. 831–840.

9. Yeum C.E. Quantification of MSCs involved in wound healing: use of SIS to transfer MSCs to wound site and quantification of MSCs involved in skin wound healing / C.E. Yeum, E.Y. Park, S-B. Lee // J. Tissue Eng. Regen. Med. 2013. Vol. 7. pp. 279–291.

**Рецензенты:**

Шурлыгина А.В., д.м.н., профессор лаборатории хронофизиологии, главный научный сотрудник, ФГБУ «НИИФФМ» СО РАМН, г. Новосибирск;

Бгатова Н.П., д.б.н., зав. лабораторией ультраструктурных исследований ФГБУ «НИИКЭЛ» СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК [616.441-008.64:546.15] – 027.541-036.2-091.5-07 (045)

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГИОНЕ УМЕРЕННОЙ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПО ДАННЫМ АУТОПСИИ ТРУПОВ ЛИЦ, УМЕРШИХ ОТ НЕТИРЕОИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Максимова О.В., Чобитько В.Г., Калашников А.И., Родионова Т.И., Напшева А.М., Кокарева Е.А.**

*ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

Статья посвящена анализу структуры тиреоидной патологии в регионе умеренной йодной недостаточности по данным аутопсии трупов лиц, умерших от нетиреоидных заболеваний. Проведено морфологическое исследование 42 препаратов щитовидной железы, полученных при аутопсии трупов 22 мужчин и 20 женщин, умерших в стационарах г. Саратова от сердечно-сосудистой патологии в возрасте от 46 до 85 лет. Ткань ЩЖ фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в ацетон-ксилоловой батарее и заливали в парафин. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. По данным проведённого морфологического исследования только в 28,1% препаратов ЩЖ не было выявлено выраженных патологических изменений – размеры фолликулов и содержание в них коллоида не были изменены, в единичных полях зрения обнаруживались участки пролиферации фолликулярного аппарата, незначительная дистрофия эпителиоцитов. В 72% случаев выявлены структурные изменения в щитовидной железе, наиболее часто – узловые образования, представляющие в большинстве своём узловой коллоидный зоб (65,7%), что является результатом проживания в регионе йодной недостаточности, к каковым относится Саратовская область. В каждом третьем случае (28%) узлы были представлены фолликулярной аденомой.

**Ключевые слова: щитовидная железа, морфология, узловые образования**

# THE PREVALENCE OF THYROIDGLAND DISEASES IN THE REGION OF MODERATE IODINE DEFICIENCY ACCORDING TO AUTOPSY OF PERSONS CORPSES DIED FROM NETIREOIDNY DISEASES

**Maksimova O.V., Chobitko V.G., Kalashnikov A.I., Rodionova T.I., Napsheva A.M., Kokareva E.A.**

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

The article is devoted to the analysis of the thyroid pathology's structure in the region of moderate iodine deficiency according to autopsy of person's corpses died from netireoidny diseases. A morphological research of 42 thyroid gland medications has been carried out. The medications are obtained at autopsy of 22 men and 20 women's corpses, who died of cardiovascular pathology at the age from 46 to 85 in the hospitals of Saratov. Thyroid gland's tissue was fixed in 10% neutral formalin dehydrated in the ecotoxicology battery and was filled in paraffin. Sections 3–5 mkm (microns) in thickness were painted by hematoxillin and eosin. According to the conducted morphological research only in 28,1% of thyroid meds expressed pathological changes were not revealed-the sizes of follicles and the colloid content in them were not changed, in single fields of the sight the sites of the follicular device proliferation and insignificant dystrophy of an epithelial cell were found. In 72% of the cases, the structural changes in the thyroid gland are revealed, most often-nodules representing mostly nodular colloid goiter (65,7%),which is the result of living in the region of iodine deficiency, which the Saratov region belongs to. In every third case (28%) nodes were presented by follicular adenoma.

**Keywords: thyroid gland, morphology, nodules**

Патология щитовидной железы (ЩЖ) широко распространена во всём мире и прежде всего в регионах йодной недостаточности, к которым относится большая часть территории России, в том числе Саратовская область. По степени йодной недостаточности Саратовская область относится к зоне умеренного йодного дефицита, о чём свидетельствуют высокая выявляемость в крови новорожденных повышенного уровня тиреотропного гормона (> 5 мЕД/л) – 37,4%, а также обнаруженные у школьников низкая медиана йодурии – 38,5 мкг/л и высокая частота эндемического зоба по данным УЗИ – 25,8% [1,2].

Известно, что выявляемость заболеваний щитовидной железы, прежде всего узловых её форм, зависит от используемого диагностического метода. Так, по данным пальпации распространённость узлового зоба составляет 3–7%, при использовании ультразвукового метода – от 20 до 70% [3]. Распространённость узлового зоба зависит от йодной обеспеченности региона проживания, возраста и пола обследуемых. Вместе с тем ни один из названных диагностических методов не отражает истинной распространённости тиреоидной патологии.

**Цель исследования:** изучить распространённость заболеваний щитовидной железы в регионе умеренной йодной

недостаточности по данным аутопсии трупов лиц, умерших от нетиреоидных заболеваний.

## Материалы и методы исследования

Проведено морфологическое исследование 42 препаратов щитовидной железы, полученных при аутопсии трупов 22 мужчин и 20 женщин, умерших в стационарах г. Саратова от сердечно-сосудистой патологии в возрасте от 46 до 85 лет. По данным историй болезни у всех умерших отсутствовали клинико-лабораторные и анамнестические данные, свидетельствующие о наличии поражения ЩЖ. Ткань ЩЖ фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в ацетон-ксилоловой батарее и заливали в парафин. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистический анализ проводили в пакете прикладных программ STATISTICA 7,0 (StatSoft, Inc., 2004) с использованием критерия Манна–Уитни.

## Результаты исследования и их обсуждение

По данным проведённого морфологического исследования только в 28,1% препаратов ЩЖ не было выявлено выраженных патологических изменений – размеры фолликулов и содержание в них коллоида не были изменены, в единичных полях зрения обнаруживались участки пролиферации фолликулярного аппарата, незначительная дистрофия эпителиоцитов. В большинстве же препаратов (71,9%) обнаружены патологические изменения, наиболее часто (65,7%) – узловые образования. В подавляющем большинстве случаев морфологическая картина узловых образований была характерна для узлового коллоидного зоба (66,6%), о чём свидетельствовало наличие в препаратах разной величины и формы фолликулов, значительная часть которых были кистозно растянуты, имели уплощенный эпителий стенок и содержали большое количество гомогенного коллоида. Почти всегда – в 78,5% случаев – ЩЖ, содержащая коллоидный узел, была диффузно увеличена. Коллоидные узлы выявлялись почти в два раза чаще у лиц мужского пола ($p = 0,033$).

Значительно реже (33,4%) в препаратах зобно-изменённой ЩЖ выявлялись признаки, характерные для фолликулярной аденомы. Последняя несколько чаще выявлялась у женщин по сравнению с мужчинами (соотношение 4:3; $p = 0,042$). Ткань ЩЖ при этом была представлена узлами различных размеров, отграниченными друг от друга хорошо выраженной соединительнотканной капсулой. Узлы состояли из компактно расположенных фолликулов небольших размеров. В 28,5% случаев фолликулярная аденома сочеталась с диффузной гиперплазией и гипертрофией ткани ЩЖ.

В двух препаратах (6,2%) зобно-узловая трансформация ткани ЩЖ отсутствовала, морфологические изменения характеризовались выраженным склерозом ткани с участками кальциноза и гипертрофией стенок сосудов. Среди волокон соединительной ткани располагались единичные атрофичные, уменьшенные в размерах фолликулы с уплощенным эпителием.

Полученная по результатам проведённого морфологического исследования препаратов ЩЖ высокая частота тиреоидной патологии может быть объяснена несколькими причинами. Прежде всего неблагоприятным влиянием имеющейся в Поволжском регионе йодной недостаточности, приводящей вначале к диффузной гиперплазии железы, а затем и развитию узловых форм зоба. Ещё одной причиной высокой частоты выявленных нами морфологических изменений в ЩЖ является возрастной фактор, поскольку отмеченные выше эффекты йодной недостаточности формируются постепенно, приводя по мере старения населения к линейному увеличению распространённости заболеваний ЩЖ. Мы же исследовали ткань ЩЖ, полученную при аутопсии трупов лиц, умерших преимущественно в пожилом и старческом возрасте. Обнаруженные нами в 65,7% исследованных препаратов узловая трансформация ЩЖ, представленная прежде всего коллоидными узлами, а также диффузная гиперплазия и гипертрофия ткани железы могут трактоваться как результат длительного воздействия на организм йодного дефицита.

Нельзя также исключать влияние на ЩЖ локальных ростовых факторов, таких как инсулиноподобный фактор роста-1, эпидермальный ростовой фактор и др., пролиферативные эффекты которых усиливаются на фоне йодной недостаточности. Кроме того, следует учитывать влияние факторов внешней среды, способных усугублять воздействие йодной недостаточности на ЩЖ, к которым относятся недостаточное питание, особенно снижение содержания в пище витамина А, дефицит ряда микроэлементов – кобальт, медь, цинк, молибден и др., а также поступление в организм струмогенов, содержащихся в различных видах овощей [4].

Следует отметить, что в морфологическом плане узловой зоб понятие неоднородное и может быть представлен, кроме коллоидных узлов, доброкачественными и злокачественными опухолями различного клеточного состава. В исследованных нами препаратах каждый пятый узел (21,9%) по морфологическому составу представлял собой фолликулярную аденому – самый частый вариант доброкачественных опухолей ЩЖ.

Несмотря на имеющиеся статистические данные о преобладании злокачественных опухолей ЩЖ в старших возрастных группах [5], карцинома ни в одном из исследованных нами препаратов не была обнаружена.

Общепризнано, что узловые образования ЩЖ, равно как и другие тиреоидные заболевания, чаще встречаются у женщин. Данную закономерность подтверждают полученные нами данные о преобладании частоты фолликулярной аденомы у женщин. Вместе с тем коллоидные узлы по нашим данным чаще встречались у мужчин, что, вероятно, обусловлено небольшим количеством наблюдений.

Изменения, выявленные в препаратах ЩЖ, полученных при аутопсии 2-х умерших мужчин – выраженный склероз ткани железы с участками кальциноза и гипертрофией стенок сосудов скорее всего результат ранее перенесенного тиреоидита.

## Выводы

1. По данным аутопсии трупов лиц, проживавших в регионе умеренной йодной недостаточности и умерших от нетиреоидных заболеваний, в 72 % случаев выявлены структурные изменения в щитовидной железе.
2. Распространенность узловых образований щитовидной железы у лиц средней и старшей возрастных групп составила 65,7 %.
3. В структуре узловых образований щитовидной железы преобладали коллоидные узлы (66,6 %).
4. Доброкачественные опухоли – фолликулярная аденома – присутствовали в каждой третьей (33,4 %) зобно-изменённой щитовидной железе.

## Список литературы

1. Болотова Н.В. Эндемический зоб у детей (этиология, клиника, прогноз): дис. … канд. мед. наук. – Саратов,1995. – 30 с.

2. Курмачёва Н.А. профилактика йодного дефицита у детей первого года жизни (медико-социальные аспекты): дис. …канд. мед .наук. – М., 2003. – 47с.

3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба. Махмуд Хариб, Хоссейн Хариб // Thyroid International. – 2011. – № 1. – 14с.

4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. – М.: Медицина, 2002. – С. 272–282.

5. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания щитовидной железы / пер. с англ.; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Рид-Элсивер, 2010 – С. 304–326.

## References

1. Bolotova N.V. Jendemicheskij zob u detej (jetiologija, klinika, prognoz): dis… kand.med.nauk. Saratov, 1995. 30 p.

2. Kurmachjova N.A. profilaktika jodnogo deficita u detej pervogo goda zhizni (mediko-social'nye aspekty): dis. … kand. med.nauk. M., 2003. 47 p.

3. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju uzlovogo zoba. Mahmud Harib, Hossejn Harib // Thyroid International. 2011, no. 1. 14 p.

4. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaja V.M. Differencial'naja diagnostika i lechenie jendokrinnyh zabolevanij: Rukovodstvo. M.: Medicina, 2002. pp. 272–282.

5. Kronenberg G.M., Melmed Sh., Polonski K.S., Larsen P.R. Jendokrinologija po Vil'jamsu. Zabolevanija shhitovidnoj zhelezy / per. s angl. pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. M.: Rid-Jelsiver, 2010. pp. 304–326.

**Рецензенты:**

Моругова Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Уфа;

Смирнова Е.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 26.03.2014.

УДК 614.23 + 616.31

# СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА

**Маслак Е.Е., Наумова В.Н., Филимонов А.В.**

*ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, e-mail: Vika@as.ru*

Исследование проведено в категориальном поле социологии медицины. Изучены основные характеристики социального портрета врача-стоматолога. Была разработана авторская анкета, позволившая определить возрастно-половую структуру выборки, профессиональный статус, материально-экономическое и социальное положение респондентов, условия труда и состояние их здоровья. Изучение кадрового вопроса показало, что в городе полностью заняты ставки врачей-стоматологов терапевтов, хирургов и ортопедов в государственных стоматологических учреждениях, а в частных клиниках нет спроса на этих специалистов. Востребованы как в государственных, так и в частных клиниках только детские стоматологи. Социальный портрет стоматолога отражает влияние социально-экономических факторов и характеризуется гендерностью (женщины – 68,6%), недостаточным стремлением к повышению профессионализма, неудовлетворенностью условиями труда и вознаграждением, подверженностью синдрому эмоционального выгорания и ухудшением состояния здоровья в результате профессиональной деятельности.

**Ключевые слова: врач-стоматолог, гендерность, профессиональная активность, синдром эмоционального выгорания**

# SOCIAL PORTRAIT OF A DENTIST

**Maslak E.E., Naumova V.N., Filimonov A.V.**

*Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: Vika@as.ru*

Social portrait of a dentist. Maslak E.E., Naumova V.N., Filimonov A.V. The study was conducted in the categorical field of sociology of medicine. Studied the basic characteristics of a social portrait of a dentist. Was developed by the author's profile, makes it rained determine age and sex structure of the sample, professional status, material, economic and social status of respondents, working conditions and state of health. Study personnel question showed that in fully occupied rates dentists physicians, surgeons and orthopedists in public dental services, and in private clinics is no demand for these professionals. Demand both in public and in private clinics only children's dentists. Social portrait of a dentist reflects the influence of socio-economical factors and is characterized by gender difference (women – 68.6%), insufficient striving for professionalism, dissatisfaction with working conditions and rewards, susceptibility to emotional burnout syndrome, and health worsening as a result of professional activity.

**Keywords: dentist, gender, professional activity, burnout syndrome**

Современная стоматология представляет собой особый культурный комплекс, который включает экономику и менеджмент, высокие технологии, новейшие психологические методики взаимодействия с пациентами и многие другие компоненты. Роль стоматолога перестает быть узкопрофессиональной и превращается в роль социальную [3, 7]. От позиции врача, его поведенческих установок и реальных действий во многом зависит качество оказываемых медицинских услуг и обеспечения функционирования системы здравоохранения [2, 4], поэтому изучение социального портрета врача-стоматолога может послужить основой оптимизации его профессиональной деятельности.

**Целью настоящего исследования** было изучение основных характеристик социального портрета врача-стоматолога.

## Материал и методы исследования

Исследование было проведено в категориальном поле социологии медицины в соответствии с современными рекомендациями [5, 6]. В социологическом исследовании на добровольной и анонимной основе участвовали 175 врачей-стоматологов. Из них большинство (48,6%) имели сертификаты по терапевтической стоматологии, 28,6% – по ортопедической, 17,1% – хирургической, 10,5% – детской стоматологии, 25,7% – по общей стоматологии. Треть врачей имели сертификаты и выполняли работы по нескольким специальностям. Для проведения анкетирования была разработана авторская анкета, включавшая 4 направления: первое позволило определить возрастно-половую структуру выборки, второе – профессиональный статус, третье – материально-экономическое и социальное положение респондентов, четвертое – условия труда и состояние здоровья. Полученные данные были обработаны общепринятыми методами математической статистики.

## Результаты исследования и их обсуждение

Предварительное изучение кадрового вопроса показало, что в городе полностью заняты ставки врачей-стоматологов терапевтов, хирургов и ортопедов в государственных стоматологических учреждениях, а в частных клиниках нет спроса на этих специалистов. Востребованы как в государственных, так и в частных клиниках только детские стоматологи. Обращает внимание недостаточный приток в профессию молодых специалистов, так как количество врачей в возрасте до 30 лет (23–29 лет) было ниже, чем в других возрастных группах:

17,1% против 28,6; 25,7 и 28,6% в группах 30–39, 40–49, 50 лет и старше. Во всех возрастных группах респондентов была выявлена четкая гендерная диспропорция: количество женщин в 2,2 раза превышало количество мужчин (68,6 и 31,4% соответственно), что отражает тенденции всей отечественной стоматологии [1].

Распределение респондентов по стажу работы показало, что меньше всего (14,3%) врачей имели стаж работы до 5 лет.

Примерно четверть (22,9%) опрошенных врачей-стоматологов сообщили, что они никогда не работали в частных клиниках. Остальные респонденты имели опыт работы в негосударственной стоматологии: от 1 до 4 лет – 28,6%, 5–9 лет – 25,7%, реже 10 и более лет – 14,3%. Достаточно большое количество (18,5%) респондентов не ответили на данный вопрос, что позволило сделать предположение о том, что они совмещали работу в государственных и частных клиниках.

Право на получение профессиональной квалификационной категории врачи-стоматологи имеют после трех лет работы по специальности. В исследуемой выборке таких респондентов было мало, стаж работы остальных позволял им претендовать на высокую квалификацию. Однако результаты анкетирования показали, что 40,0% стоматологов вообще не имели квалификационной категории, у 2,9% была вторая категория, 28,6% имели первую и 28,6% – высшую врачебную квалификацию. Так как получение квалификационной категории все еще остается личным делом каждого врача, то представленные данные свидетельствуют о недостаточной заинтересованности стоматологов в признании их врачебного профессионализма.

Недостаточный уровень профессиональной активности подтвердился также данными об участии респондентов в деятельности Волгоградской региональной ассоциации стоматологов (ВРАС), так как только 60,0% стоматологов были ее членами. Врачи редко посещали научно-практические стоматологические конференции и выставки, проводимые в Волгограде (40,0%), Москве (17,1%), других городах РФ и за рубежом (2,9%).

Основой повышения профессионального мастерства у большинства (80,0%) стоматологов были курсы усовершенствования, дающие право получить сертификат и работать по специальности. Нередко врачи проходили обучение в мастер-классах по различным проблемам стоматологии: реставрация зубов – 27,3%, эндодонтия – 14,3%, пародонтология – 22,9%, лазеротерапия – 2,9%, изготовление виниров – 8,6%, имплантология – 8,6%, безметалловое протезирование – 11,4%, другие проблемы – 17,1%. Эта форма обучения позволяет врачам знакомиться с современными технологиями в условиях, близких к реальной практической деятельности. Однако частота участия стоматологов в мастер-классах по основному профилю работы остается недостаточной. Так, среди стоматологов-терапевтов и общих стоматологов только 35,2% обучались реставрации зубов и 19,0% – эндодонтии, среди стоматологов-ортопедов только 40,0% изучали безметалловое протезирование, всего половина стоматологов-хирургов прошли мастер-классы по имплантологии. Полученные данные показывают, что, несмотря на большой стаж работы, стоматологи имели недостаточный уровень профессиональной активности, не стремились к профессиональному росту и повышению мастерства. Все эти факты характеризуют общее положение женщин-врачей, которые редко стремятся к карьерному росту, имеют ограниченные возможности выезда за пределы города и даже посещения обучающих семинаров и мастер-классов в своем городе, особенно если они носят платный характер.

Среди респондентов 79,0% были удовлетворены своей работой. Главным преимуществом они называли интересный и творческий характер работы (71,4% ответов). Однако достаточно большое количество врачей высказали частичную (11,4%) или полную (6,7%) неудовлетворенность своей профессиональной деятельностью. Затруднение с ответом на данный вопрос 2,9% врачей также, видимо, следует отнести к неудовлетворенности работой.

Следует отметить, что только 5,7% респондентов считали профессию врача-стоматолога признаком высокого социального статуса, что, на наш взгляд, не соответствует реальному положению. Однако для оценки социального статуса данной профессии необходимо более широкое социологическое исследование в обществе.

Изучение материального положения стоматологов показало, что большинство респондентов оценивали его как удовлетворительное – 60,0%, реже – как хорошее – 33,3% ответов. Однако 6,7% врачей определили материальное положение своей семьи как неудовлетворительное, и ни один респондент не назвал его очень хорошим. Только треть (31,4%) врачей считали, что они получают достаточное материальное вознаграждение за свою работу.

Одним из показателей материального благополучия человека является его обеспе-

ченность жильем. По данным проведенного анкетирования только 2,9% стоматологов назвали свои жилищные условия очень хорошими, а 40,0% – хорошими. Большинство респондентов считали свои жилищные условия удовлетворительными (57,1%).

Анализ ответов стоматологов на вопросы о проблемах в профессиональной деятельности подтвердил неудовлетворенность врачей своим материальным положением. Главной проблемой большинство стоматологов назвали недостаточную зарплату (57,1% ответов), второй проблемой – отсутствие у пациентов денег на оплату лечения (25,7%), однако этот ответ также отражает уровень зарплаты врачей, который напрямую связан с количеством выполненных платных услуг населению. Более половины респондентов были убеждены, что повышение зарплаты и денежные премии по конечному результату могут улучшить качество их работы (51,4 и 28,6% ответов соответственно). Другие проблемы беспокоили стоматологов реже (2,9–14,3% ответов), однако только 11,4% врачей отметили, что у них нет никаких проблем на работе.

Полученные данные согласуются с опубликованными результатами других авторов [2, 3], показавших ведущую роль материальных факторов среди причин неудовлетворенности работой врачей-стоматологов: размер заработной платы (99%), условия оплаты труда (75%), отсутствие эффективной системы поощрения за качественный и результативный труд (62,5%). Другие факторы имели меньшее значение: плохая организация труда (37,5%), отсутствие возможности для профессионального роста (24,3%), отношения с руководством (12,5%) и коллегами (11,2%).

В проведенном нами исследовании анализ ответов врачей о трудностях, недостатках, преимуществах и удовлетворенности работой привлек внимание к проблеме профессионального выгорания: 14,3% стоматологов отметили, что им «надоело изо дня в день делать одно и то же», 6,7% – не получали морального удовлетворения работой, 2,9% – не были заинтересованы в результатах своего труда. О возникновении конфликтных ситуаций с пациентами сообщили 40,0% врачей. Респонденты нередко отмечали сложности и неудовлетворенность взаимоотношениями в коллективе: с начальством – 9,5%, коллегами – 2,9%. Только 45,7% респондентов отметили добрые и дружественные отношения в коллективе и 22,9% – взаимопонимание с начальством. Большинство (97,1%) врачей не считали моральные стимулы значимыми для улучшения качества работы. Безусловно, психологические проблемы стоматологов, выявленные в результате анализа данного раздела анкетирования у многих респондентов, не могут не отражаться негативно на качестве стоматологической помощи населению. Результаты других исследований также показали, что профессия стоматолога отличается высокой эмоциональной, психической и физической нагрузкой и находится на одном из первых мест по уровню профессионального стресса [3], который выше у женщин, чем у мужчин [1]. Проблема эмоционального выгорания (синдром «burnout») и повышенного стрессового влияния профессиональной деятельности стоматологов может появляться даже у стоматологов с небольшим стажем работы.

Среди факторов, способствующих развитию синдрома эмоционального выгорания, немаловажное значение имеют условия труда стоматологов: наличие вредных физических факторов и факторов воздействия на физиологическое и соматическое состояние организма (вибрация и шум, сменный график работы и отсутствие режима питания, загрязненная атмосфера, зрительное и статическое напряжение); влияние социально-психологических нагрузок (конфликты с пациентами и персоналом, неравномерная загруженность, работа в условиях высокой ответственности и дефицита времени, отсутствие уверенности в социальном благополучии). Так, по данным проведенного анкетирования, почти половина (49,5%) врачей не были обеспечены «соцпакетом», что снижало их уверенность в завтрашнем дне и психологическое благополучие. Только треть врачей-стоматологов (34,3%) были полностью обеспечены работой в течение смены. Большинство имели «простои» в течение одного, двух и более часов: 17,1; 11,4 и 29,5% соответственно (7,7% респондентов затруднились ответить на этот вопрос).

Почти треть (30,5%) респондентов считали оборудование своего кабинета устаревшим, а 69,5% врачей назвали его современным. Среди опрошенных стоматологов только 29,5% респондентов назвали хорошие условия работы (оборудование, материалы и т.п.) преимуществом своей профессиональной деятельности, а 11,4% считали, что одной из основных проблем являются плохие условия работы. Недостаточное материально-техническое оснащение и оборудование, безусловно, отражалось на эмоциональном состоянии, удовлетворенности профессиональной деятельностью и состоянии здоровья врачей-стоматологов.

Практически все опрошенные отметили, что профессиональная деятельность стоматолога оказывает неблагоприятное влияние

на здоровье: в связи с воздействием психоэмоциональной нагрузки (74,3 % ответов), зрительного и статического напряжений (57,1 % и 65,7 % ответов), воздушно-капельной инфекции (54,3 % ответов), шума и вибрации (51,4 % и 37,1 % ответов); из-за контакта с кровью и слюной (46,7 % ответов), медикаментами (31,4 % ответов), работы с мелкими инструментами (33,3 % ответов) и загрязнения воздушной среды кабинета (45,7 % ответов). Все перечисленные факторы обусловлены спецификой работы стоматолога, однако действие многих из них может быть уменьшено путем улучшения материально-технического обеспечения работы врача (например, современные стоматологические установки и наконечники почти не дают шума и вибрации, фиброоптика снижает нагрузку на зрение, коффердам защищает от контакта с кровью и слюной и т.д.).

В связи с большим количеством профессиональных факторов, неблагоприятно влияющих на здоровье стоматологов, нас интересовала самооценка здоровья респондентов. Было установлено, что большинство (85,7 %) врачей отметили ухудшение своего здоровья за последние 5 лет, 11,4 % считали, что уровень их здоровья не изменился, а 2,9 % ответили, что их здоровье улучшилось. При этом 37,1 % стоматологов сообщили о наличии различных хронических заболеваний, 37,1 % предполагали, что у них есть хроническое заболевание, и только 22,9 % считали себя здоровыми (2,9 % не ответили на вопрос). Большинство (65,7 %) стоматологов сообщили, что хронические заболевания обусловлены их профессиональной деятельностью, а 27,6 % не отмечали этой зависимости (6,7 % затруднились с ответом).

Среди проблем со здоровьем респонденты чаще всего называли заболевания опорно-двигательного аппарата и органов зрения (60,0 и 57,1 % соответственно), заболевания системы пищеварения и органов слуха (29,5 и 17,1 %), другая патология встречалась значительно реже. Полученные результаты подтвердили данные других авторов [2, 3] о неблагоприятном влиянии профессиональных факторов на здоровье врачей-стоматологов, однако этой проблеме уделяется недостаточно внимания. Здоровье сотрудников не является приоритетом для администрации при принятии решений о материально-техническом обеспечении стоматологических кабинетов, так как во главу угла ставится производительность труда.

Специальные вопросы были заданы, чтобы понять, почему и насколько привлекательна для стоматологов работа в частных клиниках. В результате установили, что большинство врачей государственных поликлиник не стремились изменить свой статус, так как считали свою работу хорошей (45,0 % ответов), пробовали работать в негосударственных учреждениях, но им не понравилось (20 % ответов), не думали об изменении места работы (15,0 % ответов), были уверены, что в частных структурах предъявляют больше требований к врачам, а зарплата ненамного выше (1,7 % ответов).

Врачи негосударственных учреждений главными преимуществами своей работы считали зарплату «по количеству и качеству работы», а не по «ставке» (55,6 % ответов), возможность применения современных технологий лечения пациентов (53,3 % ответов), хорошее оборудование (46,7 % ответов), возможность совмещения профессий стоматолога-терапевта и стоматолога-ортопеда или стоматолога-хирурга (40,0 % ответов). Только 33,3 % стоматологов отметили, что в частных клиниках их привлекает высокая зарплата, а 26,7 % считали важным тот факт, что в частных клиниках «меньше начальства». Всего 6,7 % были уверены, что пациенты больше уважают частных врачей. В то же время, 46,7 % врачей частных клиник отметили, что в частной стоматологии работают потому, что не смогли найти работу в государственных учреждениях [7].

## Заключение

Полученные результаты позволили составить социальный портрет врача-стоматолога. Современный врач-стоматолог – это, как правило, женщина (68,6 %), в возрасте 30–50 лет (54,3 %), нередко – старше 50 лет (28,6 %), со стажем работы в стоматологии более 15 лет (60,0 %), наличием квалификационной врачебной категории (60,0 %), состоящая в региональной стоматологической ассоциации (60,0 %).

Имеет удовлетворительные материальное положение и жилищные условия (60,0 % и 57,1 %), однако не считает, что получает достаточное материальное вознаграждение за свою работу (68,4 %). Предпочитает обычные курсы усовершенствования (80,0 %), редко участвует в выездных или местных профессиональных мероприятиях (20,0 и 40,0 % соответственно). Большинство врачей-стоматологов удовлетворены работой (79,0 %), называют её интересной и творческой (71,4 %), однако всего 29,5 % оценивают условия своей работы как хорошие и лишь 5,7 % считают свою профессию

признаком высокого социального статуса. Большинство врачей-стоматологов имеют различные профессиональные проблемы (88,6%), признаки синдрома эмоционального выгорания (76,3%), отмечают ухудшение здоровья в течение последних 5 лет (85,7%).

### Список литературы

1. Варгина С.А. Феминизация отечественной стоматологии как социальная тенденция: автореф. дис. ... канд.мед. наук. – Волгоград, 2007. – 27с.

2. Михальченко Д.В., Фирсова И.В., Седова Н.Н. Социологический портрет медицинской услуги: монография. – Волгоград, 2011. – 140 с.

3. Михальченко Д.В. Стоматологическая услуга как социальное взаимодействие врача и пациента: дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2012. – 336 с.

4. Наумова В.Н. Профилактическая активность врачей-стоматологов (по данным интервьюирования) // Dental Forum. – 2012. – № 5. – С. 101.

5. Решетников А.В. Социология медицины. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 863 с.

6. Решетников А.В., Ефименко С.А. Проведение медико-социологического мониторинга: учебно-методическое пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с.

7. Филимонов А.В. Социальная роль частной стоматологии в современных условиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 27 с.

### References

1. Vargina S.A. *Feminizatsijaotechestvennoystomatologii kak sotsial'nayatendentsiya* [Feminiza- tion of dentistry as a domestic social trend]. Volgograd, 2007. 27 p.

2. Mikhal'chenko D.V., Firsova I.V., Sedova N.N. *Sotsiologicheskiyportret meditsinskoyuslugi* [Sociological portrait of medical service] Volgograd, 2011. 140 p.

3. Mikhal'chenko D.V. *Stomatologicheskaya usluga kak sotsial'noe vzaimodeystvie vracha i patsienta* [Dental service as social interaction of doctor and patient]. Volgograd, 2012. 336 p.

4. Naumova V.N. *Dentalforum – Dental Forum,* 2012, no. 5, pp. 101.

5. Reshetnikov A.V. *Sotsiologiyameditsiny* [Sociology of Medicine]. Moscow, GEOTAR-Media, 2010. 863 p.

6. Reshetnikov A.V., Efimenko S.A. *Provedenie mediko-sotsiologicheskogo monitoringa* [Medical and social monitoring]. Moscow, GEOTAR-Media, 2007. 160 p.

7. Filimonov A.V. *Sotsialnayarol' chastnoystomatologii v sovremennyhusloviyah* [The social role of private dentistry in modern conditions]. Volgograd, 2008. 27 p.

**Рецензенты:**

Фирсова И.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии ВолгГМУ, г. Волгоград;

Михальченко Д.В., д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний ВолгГМУ, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 21.03.2014.

УДК 612.017:577

# ПРОФИЛЬ ИММУНОФЕРМЕНТОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

**Мингазова С.К.**

*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: s_mingazova@mail.ru*

Цель – изучить цитокиновую регуляцию по уровню моноцитарно-макрофагальных факторов крови при хроническом панкреатите. Обследованы пациенты хроническим панкреатитом ($n$ = 78) и здоровые лица ($n$ = 20) группы сравнения. Использованы общеклинические методы обследования и определение уровня цитокинов методом иммуноферментного анализа. У больных часто рецидивирующим панкреатитом высоко значимо возрастают провоспалительные цитокины (IL-1β и TNF-α), уровни моноцитарно-хемотаксического фактора (MCP-1) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) как проявление воспаления с его персистенцией. При часто рецидивирующем течении хронического панкреатита высокий уровень MCH-1 и G-CSF характеризовались наличием корреляции с экзогенными нарушениями, болевым синдромом. Выявленные нарушения цитокинового статуса с нарастанием моноцитарно-макрофагальных факторов свидетельствуют о наличии иммунного воспаления, определяет большую степень персистирования воспаления у больных часто рецидивирующим хроническим панкреатитом и становятся маркерами ранней диагностики патологии поджелудочной железы.

**Ключевые слова: хронический панкреатит, моноцитарно-макрофагальные факторы MCP-1 и G-CSF**

# PROFILE OF IMMUNOENZYMES OF AN INFLAMMATION AT PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS.

**Mingazova S.K.**

*Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: s_mingazova@mail.ru*

Aim: To study a cytokines regulation on level monocytes/macrophages blood factors at chronic pancreatitis. Material and methods. Patients by chronic pancreatitis ($n$ = 78) and healthy faces ($n$ = 20) of group of comparison are surveyed. All clinical methods of inspection and definition of level of cytokines by a method of an enzyme immunoassay are used. At patients with often relapsing pancreatitis pro-inflammatory cytokines (IL-1β and TNF-α), levels of monocyte chemotactic a factor (MCP-1) and a granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as inflammation manifestation with its persistence highly significantly increase. At often relapsing course of chronic pancreatitis a high level of MCP-1 and G-CSF were characterized by correlation existence with exogenous violations, a pain syndrome. Identified violations cytokine status with the increase of monocytes/macrophages factors indicates the presence of immune inflammation, define a greater degree of persistence of inflammation in patients with chronic pancreatitis often recurrent and become markers of early diagnosis of pancreatic pathology.

**Keywords: chronic pancreatitis, monocytes/macrophages MCP-1 and G-CSF factors**

Хронический панкреатит относится к числу наиболее сложных заболеваний пищеварительной системы, что объясняется многообразием этиологических факторов, сложностью патогенеза, трудностями диагностики и недостаточной эффективностью лечения [2].

Хронический панкреатит (ХП) характеризуется персистирующим хроническим воспалением с преобладанием в инфильтратах мононуклеарных клеток, развитием участков фиброза и прогрессирующими признаками экзо- и эндокринной недостаточности [1].

В настоящее время широко изучается роль медиаторов воспаления в повреждении поджелудочной железы, выделена роль нарушений иммунного и цитокинового статуса при заболеваниях внутренних органов. В связи с этим определение факторов моноцитарно-макрофагального воздействия, обладающих мощными хемотаксическими и активирующими свойствами, позволит уточнить течение и прогноз ХП.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение цитокиновой регуляции по уровню моноцитарно-макрофагальных факторов крови (MCP-1 и G-CSF) при хроническом панкреатите.

## Материалы и методы исследования

В исследование было включено 78 больных хроническим панкреатитом, проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении РКБ. Пациенты не имели других заболеваний пищеварения, почечных и значимых сопутствующих заболеваний, а также сахарного диабета. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от частоты обострения. Группу сравнения составили 20 практически здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу. Все пациенты подписывали информированное согласие на обследование. Больные, соответствующие критериям отбора, имели заболевание в период обострения.

Помимо стандартного клинического обследования с оценкой клинических симптомов определяли уровни глюкозы, амилазы крови и мочи, проводился анализ кала на стеаторею и креаторею.

Содержание в крови основных провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1β (IL-1β), фактор некроза опухоли –α (TNF-α)), уровни иммуноферментов, регулирующих функциональное состояние клеток фагоцитарного звена иммунитета (MCP-1) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

с локальным ответом на действие инфекции (G-CSF) в сыворотке крови у больных ХП определялось методом ИФА с использованием коммерческих тест-наборов (производство «Вектор Бест» Новосибирская область). Количественное определение проводилось на анализаторе ACCECS 2 (Becktan-Coulter), где применяли трехфазный иммуноферментный метод с использованием тест-систем Гамма-Интерферон-ИФА-Бест.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием аналитического пакета STATISTICA 7.0 и программы Medcals Statistica 10. 2. 00. Для проверки нормального распределения изучаемых признаков применяли тест Колмогорова-Смирнова. При сравнении исследуемых групп по количественным признакам, отличающимся от нормального, использовался ранговый анализ вариаций по Крускалу–Уоллису, парное сравнение групп проводилось с использованием непараметрического теста для проверки достоверности различий изучаемых признаков –U-тест Манна–Уитни с поправкой Банферони. Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод ранговых корреляций Спирмена (Реброва О.Ю., 2002).

## Результаты исследования и их обсуждение

Среди включенных в исследование пациентов ХП 44 пациента отнесены к часто рецидивирующей форме ХП и 34 пациента к редко рецидивирующей форме ХП. Группы были сопоставимы по основным клинико-морфологическим показателям.

Исследования цитокинов IL-1β и TNF-α превышали данные сравнения (табл. 1).

**Таблица 1**

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом

| Формы заболевания | IL-1β, пг/мл | TNF-α, пг/мл | IFN-γ, пг/мл |
|---|---|---|---|
| Часто рецидивирующая форма<br>*n* = 44 | **•<br>97,6 ± 5,3 | **•<br>81,2 ± 5,61 | *<br>74,76 ± 4,90 |
| Редко рецидивирующая форма<br>*n* = 34 | **<br>47,6 ± 4,06 | **<br>53,5 ± 4,34 | *<br>61,0 ± 5,62 |
| Группа сравнения<br>*n* = 20 | 11,6 ± 4,5 | 7,58 ± 3,53 | 32,5 ± 5,31 |

Примечания: статистическая значимость различий с данными группы сравнения: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; • – между группами p < 0,05.

Уровень IL-1β был в 8 раз выше у больных 1 группы, показатель был высоко значим по отношению к группе сравнения и составил 97,6 ± 5,3 пг/мл (в группе сравнения 11,6 ± 4,5 пг/мл, $p < 0,001$), во 2 группе он также был значим (47,6 ± 4,06 пг/мл, $p < 0,01$), также высоко значимо увеличивалась экспрессия TNF-α (81,2 ± 5,61 и 53,5 ± 4,34 пг/мл соответственно, $p < 0,01$). Значимо увеличивалось содержание IFN-γ в сыворотке крови по сравнению с группой сравнения (74,76 ± 4,90 и 61,0 ± 5,62 пг/мл соответственно, p < 0,05). Однако отмечены значимые различия в данных провоспалительных цитокинов между группами. Так, уровень IL-1β в 1 группе был в 2 раза выше данных 2 группы (97,6 ± 5,3 и 47,6 ± 4,06 пг/мл, $p < 0,05$), а экспрессия TNF-α в 1 группе на 52,8 % выше 2 группы ($p < 0,05$).

Высокие показатели провоспалительных цитокинов у больных с часто рецидивирующим ХП определяли высокую активность заболевания и, вероятно, определяли персистирующее течение. Это подтверждалось наличием прямой корреляционной связи IL-1β с болевым синдромом ($r = 0,56$; $p = 0,002$), уровнем АСТ ($r = 0,42$; $p = 0,036$).

У больных с редко рецидивирующим ХП в период обострения также наблюдалось повышение провоспалительных цитокинов, что определяло их как маркеры воспаления в период обострения.

В дальнейшем было изучено содержание в крови состояние клеток фагоцитарного звена (MCP-1), определяющего моноцитарно-макрофагальные нарушения. Установлен достаточно большой разброс показателей в группе больных ХП от 52,56 до 487,0 пг/мл, где верхний квартиль – $Q_1$ составил 148,20 пг/мл, а нижний квартиль ($Q_3$) – 271,50 п/мл. При сопоставлении результатов активации MCP-1 в группе больных ХП отмечено значимое увеличение уровня фермента в обеих группах (рис. 1).

Наибольшие показатели содержания MCP-1 отмечались в 1-й группе больных ХП (218,43 ± 16,87 пг/мл) по сравнению с группой сравнения (143,82 ± 48,09 пг/мл, p = 0,002). У больных 2-й группы наблюдались низкие показатели MCP-1 и были близки к сравниваемым величинам, но оказались значимо пониженными с 1-й группой часто рецидивирующим ХП ($p = 0,036$). Следовательно, в 1-й группе больных отмечено значимое повышение уровня MCP-1 – одного из мощных хемотаксических

и активирующих факторов моноцитов/макрофагов характеризует реакцию иммунного ответа на инфекционное и аутоиммунное воспаление, что согласуется с данными других исследований. Различия в группах обследования уровня MCP-1 позволяют предполагать наличие аутоиммунного воспаления у больных с часто рецидивирующим течением.

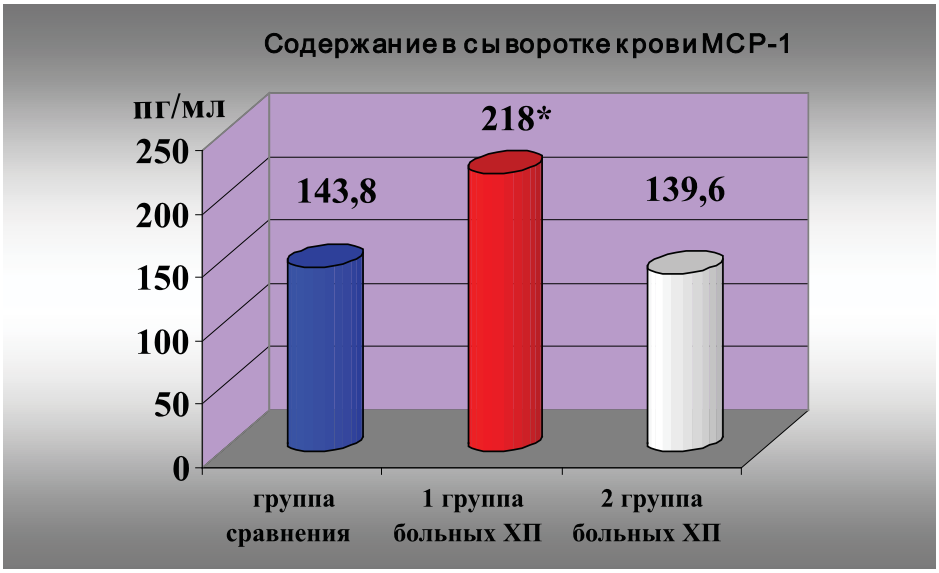



*Рис. 1. Содержание MCP-1 в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом в зависимости от формы заболевания.*
*Примечание. Различия с группой сравнения статистически значимы* – $p < 0,05$*

При обследовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) было получено повышение его уровня в сыворотке крови у больных 1-й группы ХП до 24,54 ± 2,97 пг/мл (в группе сравнения-7,13 ± 3,48 пг/мл, $p = 0,02$), во 2-й группе данные были незначимы (рис. 2).

*Рис. 2. Содержание G-CSF в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом.*
*Примечание. Значимость различий с группой сравнения * – $p < 0,05$*

Значимое нарастание G-CSF у больных часто рецидивирующим ХП в 3 раза по отношению группы сравнения и в 2 раза – со 2-й группой ХП, вероятно, направлено на усиление иммунного воспаления, что подтверждается сильными корреляционными связями G-CSF с амилазой крови ($r = 0,59$; $p = 0,032$) и IL-1β ($r = 0,63$; $p = 0,01$).

Итак, высокий уровень G-CSF коррелировал с изменениями экскреторной функции ХП, провоспалительным цитокином IL-1β, что позволяет рассматривать данный фактор как возможный акселератор персистенции реакции воспаления, определяет его иммуно-регулирующее действие воспалительного процесса, а во 2-й группе снижение MCP-1, возможно, связано с понижением реакции нейтрофилов, развития ишемии и фиброза. Пониженный уровень MCP-1, слабая связь с основными показателями воспаления: TNF ($r = 0,28$; $p = 0,64$) позволяют рассматривать его как возможный триггер запуска воспаления и его прогрессирования.

## Заключение

Установленные нами нарушения цитокинового звена иммунитета, соответствующие степени воспаления и его персистенции в железе, свидетельствуют о прямой связи фактора воспаления MCP-1 и G-CSF с течением хронического панкреатита. Общность участия воспалительных факторов в прогрессировании заболевания характеризуется нарастанием показателей, свидетельствующих о наличии воспаления – IL-1β, TNF-α, INF-γ.

При часто рецидивирующем течении ХП высокий уровень MCP-1 и G-CSF характеризовались наличием корреляции с экзогенными нарушениями, болевым синдромом. Исследования иммуноферментов моноцитарно-макрофагальных факторов имеет определенное значение в ранней диагностике проявления ХП.

Значимое увеличение уровня моноцитарно-макрофагального фактора MCP-1 как фактора иммунного воспаления и увеличение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) как маркера воспаления определяет большую степень персистирования воспаления у больных часто рецидивирующим хроническим панкреатитом.

## Список литературы

1. Буеверов А.О. Медиаторы воспаления и поражение поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – М., 1999. – № 4. – С. 15–18.

2. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.

3. Губергриц Н.Б., Нехода Л.А., Линевская К.Ю. и др. Биохимическая диагностика хронического рецидивирующего панкреатита // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 8. – С. 3–10.

4. Жуков Н.А., Жукова Е.Н., Афанасьева С.Н. Клинические формы хронического рецидивирующего панкреатита и их патогенетические особенности // Акт. проблемы терапии на рубеже веков: сб.научн.тр. – Омск, 2001. – С. 54–58.

5. Ивашкин В.Т. Современные проблемы клинической панкреатологии // Вестник РАМН. – 1993. – № 4. – С. 29–34.

6. Кучерявый Ю.А. Значение цитокиновой сети в развитии типовых патологических процессов и нарушения обмена цитокинов при заболеваниях поджелудочной железы // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины. – 2003. – Т 11. – С. 398–414.

7. Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит : Учебное пособие. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 80 с.

8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.В., Пирогова А.И. Интерлейкины в патогенезе острого и хронического воспаления поджелудочной железы // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины. – 2003. – Т. 9. – С. 168–183.

## References

1. Bueverov A.O. Mediatory vospalenija i porazhenie podzheludochnoj zhelezy // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. M., 1999. no. 4. pp. 15–18.

2. Gubergric N.B., Hristich T.N. Klinicheskaja pankreatologija / Doneck OOO «Lebed›» 2000. 416 p.

3. Gubergric N.B., Nehoda L.A., Linevskaja K.Ju. i dr. Biohimicheskaja diagnostika hronicheskogo recidivirujushhego pankreatita //Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 1999. no. 8. pp. 3–10.

4. Zhukov N.A., Zhukova E.N., Afanaseva S.N. Klinicheskie formy hronicheskogo recidivirujushhego pankreatita i ih patogeneticheskie osobennosti //Akt. problemy terapii na rubezhe vekov: Sb.nauchn.tr. Omsk,2001. pp. 54–58.

5. Ivashkin V.T. Sovremennye problemy klinicheskoj pankreatologii // Vestnik RAMN,- 1993. no. 4. pp. 29–34.

6. Kucherjavyj Ju.A. Znachenie citokinovoj seti v razvitii tipovyh patologicheskih processov i narushenija obmena citokinov pri zabolevanijah podzheludochnoj zhelezy // Aktual›nye voprosy klinicheskoj transportnoj mediciny. 2003. T 11 pp. 398–414.

7. Maev I.V., Kazjulin A.N., Dicheva D.T., Kucherjavyj Ju.A. Hronicheskij pankreatit: Uchebnoe posobie. M.: VUNMC MZ RF, 2003. 80 p.

8. Maev I.V., Kucherjavyj Ju.A., Kazjulin A.V., Pirogova A.I. Interlejkiny v patogeneze ostrogo i hronicheskogo vospalenija podzheludochnoj zhelezy // Aktual›nye voprosy klinicheskoj transportnoj mediciny. 2003. T.9. pp. 168–183.

**Рецензенты:**

Мингазетдинова Л.Н., д.м.н., профессор, кафедра терапии и клинической фармакологии ИПО БГМУ, г. Уфа;

Фаизова Л.П., д.м.н., профессор, кафедра терапии и общеврачебной практики с курсом гериатрии ИПО БГМУ, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 26.03.2014.

УДК 616.12-089=161.1(02)

# БИОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

**[1,3]Миролюбов Л.М., [2]Хавандеев М.Л., [3]Петрушенко Д.Ю., [3]Костромин А.А., [3]Лысенко Т.Р., [1,3]Нурмеев И.Н.**

*[1]ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Казань, email: rector@kgmu.kcn.ru;*
*[2]Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, email: info@sklif.mosgorzdrav.ru;*
*[3]ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, e-mail: priemnaya.glvrach@tatar.ru*

В статье изложен опыт диагностики и лечения пороков легочного и аортального клапанов у детей, всего 89 операций, из них 41 ксенотрансплантат и 48 гомотрансплантатов в 2000-2012 годы. Чаще проводили лечение пороков легочного клапана. Проводилась хирургическая коррекция клапанных пороков в условиях искусственного кровообращения. В статье отражены результаты протезирования клапанов в различных возрастных группах и при различных диагнозах. Цель: оценить результаты биопротезирования клапанов сердца у детей. Результаты. Отмечены удовлетворительные результаты протезирования клапанов. Общая летальность при пересадке клапанов составила 5,5%. Наибольшее количество реопераций было проведено после выполнения операции Растелли. Выводы: 1) полученные нами результаты в общих чертах повторяют имеющийся опыт проведения подобных вмешательств; 2) гомографт по сравнению с ксенографтом показывает более продолжительные сроки функционирования; 3) идеальным трансплантатом в детской хирургической практике может считаться тот, который растет вместе с организмом больного, однако поиски его могут затянуться на неопределенно долгое время.

**Ключевые слова: сердце, аорта, биопротезирование, протез, клапан, хирургия, дети**

# BIOPROSTHETIC VALVE REPLACEMENT PROCEDURES IN CHILDREN

**[1,3]Mirolyubov L.M., [2]Havandeev M.L., [3]Petrushenko D.J., [3]Kostromin A.A., [3]Lysenko T.R., [1,3] Nurmeev I.N.**

*[1]KazanStateMedical university, Kazan, email: rector@kgmu.kcn.ru;*
*[2]Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, email: info@sklif.mosgorzdrav.ru;*
*[3]Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Kazan, e-mail: Priemnaya.Glvrach@tatar.ru*

Experience of diagnostics and treatment of pulmonary and aortic valve defects in children are demonstrated in the article, including 41 xenografts and 48 homografts, in 2000–2012 years. Most common diagnosis – pulmonary valve defects. Surgical treatment of pulmonary and aortic valve defects with cardiopulmonary bypass was done. Results of valve bioprostheses installation in different age groups with different diagnoses are demonstrated. Aim: study of valve replacement procedures with bioprostheses in children. Results. Satisfactory results of valve replacement procedures are achieved. Overall mortality after procedures was 5,5%. Reoperation rate was higher after Rastelli's procedures. Conclusion: 1) our results are similar with international experience of valve replacement procedures; 2) homografts demonstrated longer functioning in compare with xenograft; 3) ideal graft for pediatric surgery should grow with body, but it is still in elaboration.

**Keywords: heart, aorta, bioprosthesis, valve, prosthesis, surgery, children**

Замена части сердца и сосудов как способ лечения различной патологии является древней идеей, над которой работали многие ученые медики. Первые результаты стали относятся к концу XIX века. Самым ярким и известным экспериментатором конца XIX и начала XX века остается Алексис Каррель, который в 1907 году за свои разработки был удостоен Нобелевской премии. Алексис Каррель и доктор К.К. Гатри пересаживали сегменты сосудов вместо дефектов в сосудах и дали жизнь методике «аутовенозной пластики» артерий при повреждениях и окклюзиях; в конце XIX века они в своей лаборатории в Чикаго пересаживали сердце и почки в эксперименте на животных.

В конце 40-х годов Роберт Гросс и Чарльз Хафнагел сообщили об успешном замещении сегмента аорты аортальным гомографтом при операции резекции коарктации аорты, когда диастаз оказался большим и выполнение прямого анастомоза стало невозможным.

В 1951 году парижский хирург Ж. Удо сообщил о первом случае замещения гомотрансплантатом окклюзированного участка в нижней части аорты. В следующем году Шарль Дюбо и Майкл ДеБейки выполнили подобные операции при аневризмах аорты. В сердечной хирургии биологические клапаны стали применять в начале 60-х годов.

Человеческий и ксенобиологический материал для пластики сердца и сосудов имеет большое преимущество в виде

хорошей адаптации к выполнению заданной функции и отсутствии необходимости приема антикоагулянтов [3, 4, 5, 10]. Однако реакции отторжения, ранней и поздней дегенерации биоткани с деформацией и кальцинацией приводят к необходимости повторных операций [1, 2, 3, 11, 12]. Однако то же самое, но только с большей частотой тромбозов, происходит с механическими и синтетическими протезами.

Принципиальным направлением обработки и хранения человеческого и других биологических материалов для пластики сердца и сосудов является удаление клеток и клеточного материала, где сосредоточены основные антигены и оставление коллагено-эластического комплекса с максимальным сохранением его упруго-деформативных свойств. Существует немало способов хранения и стерилизации, от хранения в глютаровом альдегиде и жидком азоте, до замачивания в среде с антибиотиками и антигрибковыми препаратами. Отдаленные наблюдения показывают, что большинство гомо- и ксенографтов через 7–10 лет теряют свою функцию и возникает необходимость их замены на новый. В литературе есть указания на то, что некоторые аллотрасплантаты исправно функционируют по 20 и более лет [4, 6, 8, 10].

**Цель:** оценить результаты биопротезирования клапанов сердца у детей.

## Материал и методы исследования

С 2000 по 2012 гг. включительно в отделении кардиохирургии ДРКБ МЗ РТ произведено 89 операций по пересадке легочных и аортальных клапанов. Из них было 41 ксенотрасплантат производства лаборатории НЦ ССХ им. Бакулева А.Н., которые использовали до 2008 года, и 48 гомотрансплантатов производства биолаборатории г. Санкт-Петербург, их использовали после 2008 года.

Клапансодержащие кондуиты применяли при следующих операциях (см. рис. 1):

– операция Росса при аортальных пороках, 14 случаев до 2008 года и 3 после;

– операция Растелли при общем артериальном стволе и атрезии легочной артерии, 16 случаев до 2008 года и 11 после;

– замена клапана при легочном стенозе, 3 случаев до 2008 года и 1 после;

– замена клапана на отдаленных сроках после радикальной коррекции тетрады Фалло, 9 случаев до 2008 года и 2 после;

– операции по замене ксено- и гомографта при его дисфункции, всего 27 (45,8 %).

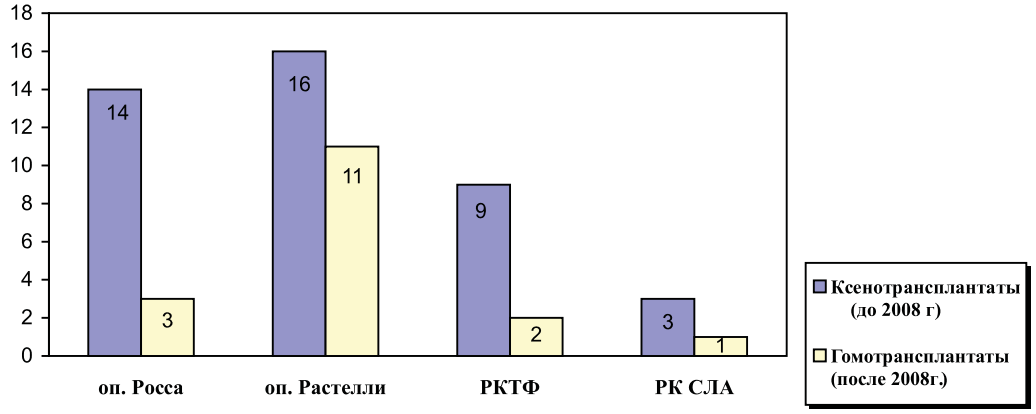



*Рис. 1. Количество операций с применением кондуитов. * – РКТФ – радикальная коррекция тетрады Фалло; РК СЛА – радикальная коррекция стеноза клапана лёгочной артерии*

По возрасту пациенты распределялись следующим образом: операция Растелли выполнялась при диагнозе «общий артериальный ствол» в возрасте от 1 до 3 месяцев (средний возраст 1,8 месяца); при диагнозе «атрезия легочной артерии» в возрасте от 6 до 18 месяцев (средний возраст 8,6 месяца); операция Росса при патологии аортального клапана выполнялась в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст 14,8 лет); замена клапана после радикальной коррекции тетрады Фалло – в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст 15,2 года).

Атрезия легочной артерии и общий артериальный ствол относятся к критическим порокам сердца, которые требуют срочного хирургического лечения. При атрезии легочной артерии хирургическое лечение осуществляли в два этапа. Другие операции проводили детям старше 3-х лет, что значительно облегчало задачу хирурга.

## Результаты исследования и их обсуждение

Наибольшая летальность в группах (4,14,8 %) наблюдалась в группе детей первого года жизни, которым выполняли операцию Растелли. После операции Росса умер один пациент от сердечной недостаточности. Общая летальность при пересадке клапанов составила 5,5 %.

В отдалённом послеоперационном периоде после операции Росса выполнена замена 9 ксеноклапанов (64 %).

В одном случае нарастающая аортальная недостаточность явилась показанием к имплантации механического клапана. Повторных замен кондуитов после реопераций не было.

В группе операций Растелли выполнено 11 (68,7%) реопераций после ксенопротезирования. Устанавливали гомографты соответствующего размера. На 11 случаев первичных операций Растелли с применением гомографта зафиксировано 3 (27%) случая реопераций по поводу раннего сморщивания кондуита с выраженным стенозом легочного ствола на сроках 1,5–2 года после операции.

Замена легочного клапана после радикальной коррекции тетрады Фалло на отдаленных сроках по поводу нарастающей недостаточности клапана лёгочной артерии и снижения функции правого желудочка произведено у 9 пациентов ксеноклапаном и у 3 гомографтом. В дальнейшем реоперация по замене ксенотрансплантата на гомографт выполнена у 4 (44%) пациентов.

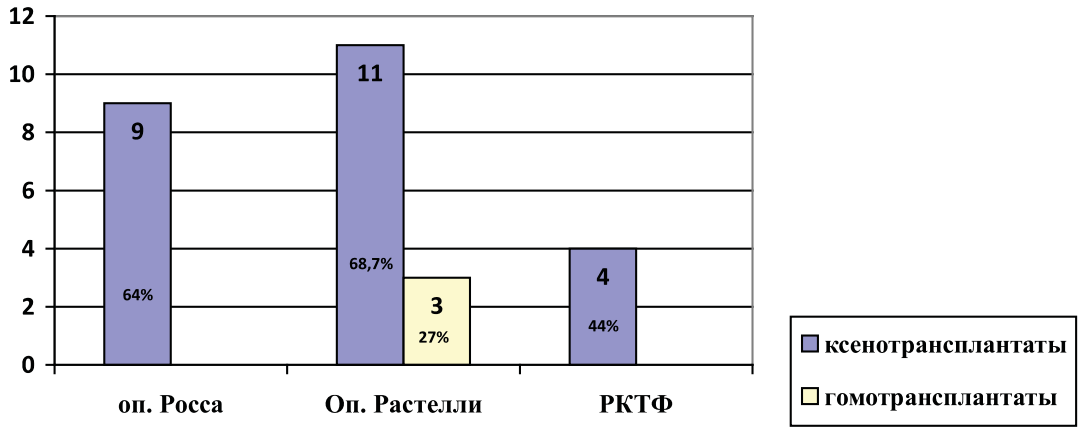



*Рис. 2. Число реопераций после установки трансплантата.*
** – РКТФ – радикальная коррекция тетрады Фалло*

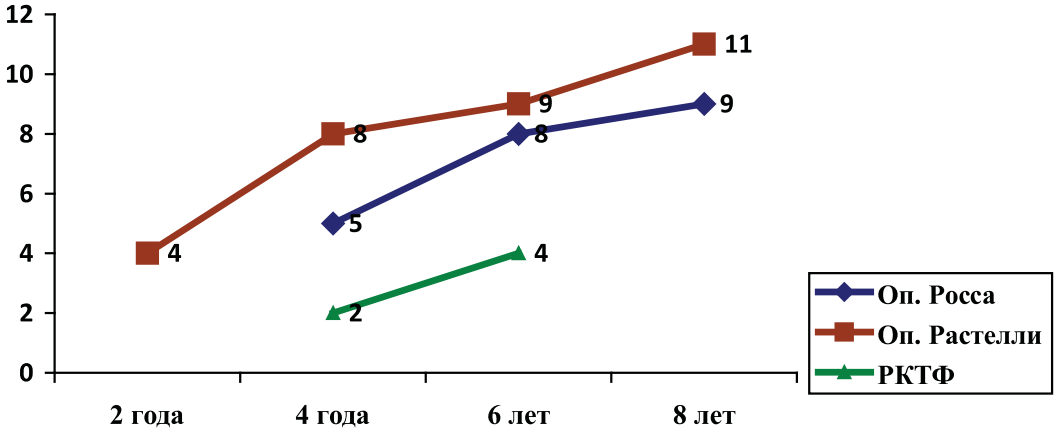



*Рис. 3. Динамика замены ксентрансплантатов на гомотрансплантаты в послеоперационном периоде. * – РКТФ – радикальная коррекция тетрады Фалло*

При изолированном стенозе лёгочной артерии клапан меняли в 4 случаях, были имплантированы 3 ксено- и 1 гомотрансплантат. Реопераций не проводили (рис 2, 3)

## Выводы

1. Полученные нами результаты в общих чертах повторяют имеющийся опыт проведения подобных вмешательств.

2. Гомографт по сравнению с ксенографтом показывает более продолжительные сроки функционирования.

3. Идеальным трансплантатом в детской хирургической практике может считаться тот, который растет вместе с организмом больного, однако поиски его могут затянуться на неопределенно долгое время.

## Список литературы

1. Астраханцева Т.О. Легочные одностворчатые трансплантаты и клапансодержащие кондуиты при коррекции сложных врожденных пороков сердца // Детские болезни сердца и сосудов. – 2009. – № 1. – С. 33–38.

2. Бокерия Л.А., Шатахян М.П., Шаталов К.В., Ким А.И. и др. Реконструкция путей оттока правого желудочка ксеноперикардиальными кондуитами с трехстворчатым клапаном у пациентов с атрезией легочной артерии и дефектом межжелудочковой перегородки // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 3. – С. 7–15.

3. Бокерия Л.А., Свободов А.А., Костава В.Т. Протезирование трехстворчатого клапана у детей бескаркасными гомо- и ксенографтами: история и перспективы метода // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 5. – С. 51–54.

4. Скопин И.И., Мироненко В.А., Алиев Ш.М., Терехин В.Н. Повторные операции при дисфункциях биологических протезов клапанов сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – № 5. – С. 20–24.

5. Бокерия Л.А., Шатахян М.П., Шаталов К.В., Горбачевский С.В., Ким А.И. и др. Результаты имплантации экстракардиальных, ксеноперикардиальных, трехстворчатых кондуитов малого диаметра (≤ 15 мм) у пациентов с врожденными пороками сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 2. – С. 5–10.

6. Алекян Б.Г., Подзолков В.П., Пурсанов М.Г., и др. Стентирование кондуитов при обструкции выводного тракта правого желудочка // Детские болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 5. – С. 28–33.

7. Муратов Р.М., Лазарев Р.А., Бакулева Н.П. и др. Хирургическая техника и непосредственные результаты протезирования аортального клапана бескаркасным ксеноперикардиальным биопротезом БИОЛАБ КБ/А // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 6. – С. 37–41.

8. Бокерия Л.А., Каграманов И.И., Кокшенев И.В. Новые биологические материалы и методы лечения в кардиохирургии. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002.

9. Шатахян М.П., Мигранян В.Л., Баласанян Г.О. и др. Реконструкция выводного отдела правого желудочка юникомплексными кондуитами из телячьего перикарда (анализ ближайших результатов имплантаций) // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 3. – С. 23–26.

10. Jin X.Y., Pepper J.R. Do stentless valves make a difference? // Eur J Cardiothorac Surg. – 2002 Vol. 22. – P. 95–100.

11. Westaby S., Horton M., Jin X. Y. et al. Survival advantage of stentless aortic bioprostheses // Ann Thorac Surg. – 2000. – Vol. 70. – P. 785–791.

12. Dittrich S., Alexi-Meskishvilli V.V., Yankah A. C. et al. Comparison of porcine xenografts and homografts for pulmonary valve replacement in children // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – Vol. 70. – P. 717–722.

13. Kaua A., Schepens M.A., Morshuis W.J. et al. Valve-related events after aortic root replacement with cryopreserved aortic homografts // Ann Thorac Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 1491–1495.

## References

1. Astrahanceva T.O. Detskie bolezni serdca i sosudov, 2009, no.1, pp. 33–38.

2. Bokerija L.A., Shatahjan M.P., Shatalov K.V., Kim A.I. et al. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija, 2009, no.3, pp. 7–15.

3. Bokerija L.A., Svobodov A.A., Kostava V.T. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija, 2007, no.5, pp. 51–54.

4. Skopin I.I., Mironenko V.A., Aliev Sh.M., Terehin V.N. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija, 2006, no.5, pp. 20–24.

5. Bokerija L.A., Shatahjan M.P., Shatalov K.V., Gorbachevskij S.V., Kim A.I. et al. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija, 2009, no. 2, pp. 5–10.

6. Alekjan B.G., Podzolkov V.P., Pursanov M.G. et al. Detskie bolezni serdca i sosudov, 2006, no. 5, pp. 28–33.

7. Muratov R.M., Lazarev R.A., Bakuleva N.P. et al. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija, 2008, no. 6, pp. 37–41.

8. Bokerija L.A., Kagramanov I.I., Kokshenev I.V. Novye biologicheskie materialy i metody lechenija v kardiohirurgii. Moscow, NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2002.

9. Shatahjan M.P., Migranjan V.L., Balasanjan G.O. et al. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija, 2007, no. 3, pp. 23–26.

10. Jin X.Y., Pepper J.R. Do stentless valves make a difference? // Eur J Cardiothorac Surg. 2002 Vol. 22. pp. 95–100.

11. Westaby S., Horton M., Jin X.Y. et al. Survival advantage of stentless aortic bioprostheses // Ann Thorac Surg. 2000. Vol. 70. pp. 785–791.

12. Dittrich S., Alexi-Meskishvilli V.V., Yankah A. C. et al. Comparison of porcine xenografts and homografts for pulmonary valve replacement in children // Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 70. pp. 717–722.

13. Kaua A., Schepens M.A., Morshuis W.J. et al. Valve-related events after aortic root replacement with cryopreserved aortic homografts // Ann Thorac Surg. 2005. Vol. 79. pp. 1491–1495.

**Рецензенты:**

Гребнев П.Н., д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Казань;

Садыкова Д.И., д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 21.03.2014.

УДК 616.314-72

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СВЕТОТЕРАПИИ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ПЕРИОДОНТИТА

**[1]Миронова В.В., [2]Физюкова Г.Г., [2]Соломатина Н.Н.**

*[1]ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск;*

*[2]ГБУЗ «Стоматологическая поликлиника», Ульяновск, e-mail: stomsnn@gmail.com*

В проведенной работе обосновано положительное влияние некогерентного света красного диапазона при лечении деструктивных форм периодонтита. Для лечения верхушечного периодонтита оптоволокно светодиодного устройства вводили в канал корня на длину корневого канала до верхушки корня зуба. Для обоснования применяемого метода авторы использовали нетрадиционные неинвазивные методы диагностики патологических изменений костной ткани – электроодонтометрию, метод анализа кристаллограмм фаций ротовой жидкости, а также кристаллоскопическое исследование ротовой жидкости с применением метода клиновидной дегидратации. Данные внутриканальной электроодонтометрии показали, что под влиянием светотерапии цифровые показатели возбудимости периодонта снижаются. Кроме того, авторами был проведен анализ экономических затрат при традиционном лечении деструктивных форм периодонтита и при комплексном лечении с применением светотерапии. Авторы пришли к выводу, что использование оптоволокна не увеличивает стоимость лечения. В ходе работы было установлено, что применение некогерентного света красного диапазона при лечении деструктивных форм периодонтита снижает частоту возникновения постобтурационных болей, создает благоприятные условия для восстановления архитектоники тканей периодонта.

**Ключевые слова: периодонтит, светотерапия, электроодонтодиагностика, ротовая жидкость**

# USE OF PHOTOTHERAPY AT DESTRUCTIVE FORMS OF PARODONTITIS

**[1]Mironova V.V., [2]Fizjukova G.G., [2]Solomatina N.N.**

*[1]Ulyanovsk State University, Ulyanovs;*

*[2]Dental Hospital of Ulyanovsk City, Ulyanovsk, e-mail: stomsnn@gmail.com*

The article proves the positive influence of noncoherent red emission light while treating destructive forms of parodontitis. In order to treat apical periodontitis the dentists inserted the fiber optics of a photodiode unit into the tooth root up to the tooth root apex. Alternative noninvasive methods of diagnostics of bone tissue pathological changes, such as electoodontometry and analyses of stomatic fluid facies crystallography were used to support this method. The authors also conducted crystalloscopic oral fluid testing using the method of cuneated dehydration. The data obtained from electoodontometry showed that under the influence of phototherapy digital reading of apical dental ligament excitability reduced. Moreover, the authors have conducted the analysis of opportunity costs while treating destructive forms of parodontitis in a traditional way and while treating the patients using phototherapy. They came to the conclusion that the usage of fiber optics didn't increase the cost of medical maintenance. In course of trial it was justified that the usage of red emission light while treating destructive forms of parodontitis reduced the rate of postobturative pain and created positive conditions for regeneration of periodont tissues architectonics.

**Keywords: parodontitis, phototherapy, electroodontodiagnostics, stomatic fluid**

В настоящее время осложнение кариеса в виде хронического верхушечного периодонтита, особенно у взрослого населения, представляет одну из главных стоматологических и социальных проблем. Количество пациентов с данной патологией составляет 30–35 % от общего числа обращающихся за помощью в стоматологические лечебные учреждения [3, 2]. Значительная распространённость хронического периодонтита связана с низкой эффективностью стоматологической диспансеризации населения, недостаточным качеством оказания массовой стоматологической помощи и санитарно-просветительной работы среди населения.

Периапикальные очаги инфекции в 50–60 % случаев являются причиной удаления зубов, источником хронической интоксикации, сенсибилизации организма [7, 10], этиологическим фактором одонтогенного сепсиса, медиастинита, флегмоны челюстно-лицевой области [9].

В современной стоматологической практике применяются различные методы воздействия на патогенную микрофлору корневых каналов зубов, но одни из них многоэтапные, другие дорогостоящие, третьи не могут быть использованы на массовом стоматологическом приеме из-за необходимости дополнительных приспособлений [7]. В связи с этим необходимо совершенствовать диагностику и разрабатывать новые методы лечения хронического периодонтита.

Появление новых технологий позволяет использовать физические факторы в лечении хронического верхушечного периодонтита. Однако сведения в литературе о механизмах действия электромагнитных колебаний в световом и звуковом диапазонах ограничены, представлены в единичных работах [8, 6, 1]. Известны противовоспалительное, иммунокорригирующее, противоотечное действия светового

фактора, его способность усиливать регенеративные процессы, что послужило основанием для применения внутриканальной светотерапии при хроническом периодонтите.

В связи с этим целью нашего исследования явилось повышение эффективности лечения хронического верхушечного периодонтита при использовании внутриканальной светотерапии.

## Материал и методы исследования

У 55 пациентов, в возрасте от 23 до 55 лет, с деструктивной формой хронического верхушечного периодонтита (78 зубов) проводили сравнительную оценку эффективности традиционного метода лечения (группа сравнения – 18 пациентов, 24 зуба) и комплексного лечения с включением светотерапии (основная группа – 37 пациентов, 54 зуба) с экономическим анализом двух вариантов лечения. При постановке диагноза использовали международную классификацию стоматологических болезней МКБ-10 (третье издание ВОЗ, 1997).

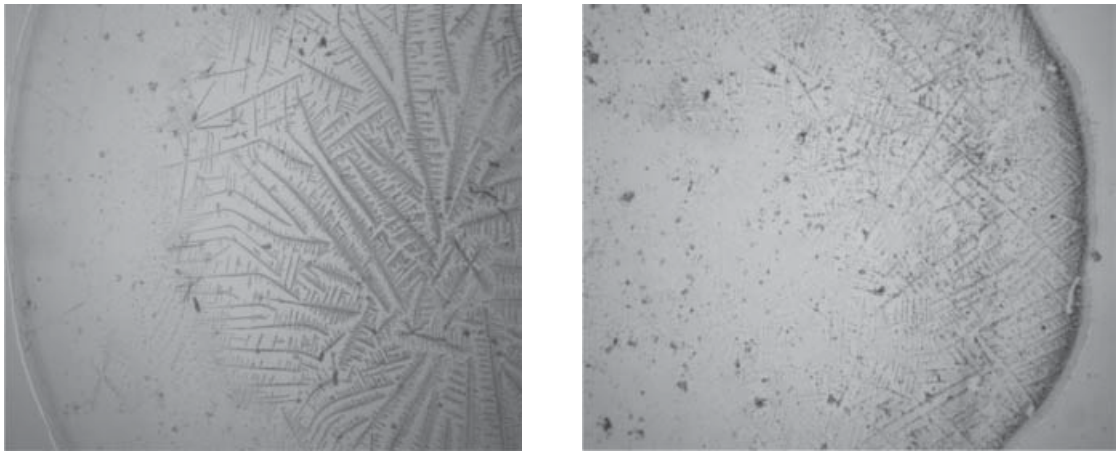
### Основные этапы лечения пациентов с хроническим верхушечным периодонтитом

У пациентов группы сравнения проводили чистку поверхности зуба с помощью щетки и пасты, изоляцию зуба, создавали эндодонтический доступ, далее выполняли механическую обработку каналов корней методом «Crown Down», ирригацию каналов 3,25% раствором гипохлорита натрия при температуре 46–50°С с помощью эндодонтического шприца. Каналы промывали дистиллированной водой, высушивали адсорбционным штифтом, заполняли «Метапекс» с целью временной обтурации, накладывали временную повязку «Кемфил» на 10–12 дней. Пациенту давали рекомендации, назначали дату следующего посещения. Во второе посещение удаляли повязку, проводили ирригацию 3,25% раствором гипохлорита натрия с помощью эндодонтического шприца, после чего высушивали бумажным адсорбционным штифтом. Постоянную обтурацию каналов корней проводили методом латеральной конденсации с силером «AH Plus». Далее восстанавливали анатомическую форму и физиологическую функцию зуба.

В основной группе в первое посещение после хемомеханической обработки корневых каналов в канал корня вводили оптоволокно на длину корневого канала до верхушки. Режим работы устройства [4] в корневом канале: интегральная средняя мощность излучения – 1,2 мВт; длина волны излучения – 0,64 мкм; интегральная импульсная мощность излучения – 2,5 мВт; импульсная плотность тока – 3 мВт/см$^2$; длительность светоизлучающего импульса – 5 мс; частота повторения – 50–100 Гц. Далее проводили временную обтурацию канала корня зуба. Последующее лечение было традиционным, как в группе сравнения.

Из дополнительных методов пациентам выполняли рентгенологическое обследование, использовали систему радиовизиографии CDR Schick и пленочный аппарат тип 5Д2 / EUOLUTION X 3000-2 С. Также проводилась электородонтометрия с помощью аппарата «Scorpion dental optima» и специально изготовленной приставки [5], позволяющей подводить активный электрод непосредственно к верхушечному периодонту. Измерения выполняли с трех точек: с эмали зубов, с устьев каналов корней и непосредственно у верхушечного периодонта. Вся рабочая часть активного электрода, кроме оконечности, покрыта изолирующим лаком для предотвращения утечки тока.

Кристаллоскопическое исследование ротовой жидкости в группе пациентов с деструктивным периодонтитом и в контрольной группе здоровых лиц (30 человек) выполнено методом клиновидной дегидратации (Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., 2001) с последующей оценкой морфологии фации методом световой микроскопии (рис. 1).



а б

*Рис. 1. Морфология кристаллограмм фации ротовой жидкости:*
*а – фация ротовой жидкости здоровых людей (норма), (ув. х 25); б – фация ротовой жидкости пациентов с деструктивной формой периодонтита*

Для оценки рисунка кристаллизации использовали световой микроскоп «Axiostar plus» с увеличением х25; х50; х100. Статистическая обработка результатов лечения выполнена методами вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0.

## Результаты исследования и их обсуждение

Эффективность проводимого лечения в ближайшие сроки оценивали на основании жалоб пациентов в течение первых 7 дней, по результатам внутриканальной электроодонтометрии периодонта до пломбирования каналов, на основании рентгенологических данных и результатов анализа кристаллоскопической картины ротовой жидкости. На рентгенограммах после лечения каналы корней зубов были запломбированы до верхушечного отверстия или с незначительным выведением силера за верхушку корня.

Частота возникновения постобтурационных болей в основной группе была ниже по сравнению с группой сравнения. Постобтурационные боли при деструктивных формах хронического верхушечного периодонтита при светотерапии были отмечены в 4% зубов, после лечения традиционным методом – в 14,9% зубов. При возникновении постобтурационных болей, связанных с обострением воспалительного процесса в периодонте, пациентам назначали светолечение в области проекции верхушки корня причинного зуба, среднее количество процедур составляло 3 сеанса.

Анализ морфологии фаций ротовой жидкости после лечения не выявил значительных различий с результатами, полученными до начала лечения. В большинстве случаев в центральной зоне определялось островковое восстановление кристаллических структур. То есть проводимое лечение в обеих группах обследованных не нарушает гомеостаз ротовой полости, о чем свидетельствует кристаллоскопическая картина ротовой жидкости.

При деструктивных формах периодонтита обнаружили наиболее высокие значения с чувствительных точек эмали, более низкие показатели – с устьев каналов корней и наименьшие – при непосредственном измерении в канале корня (табл. 1). Дальнейшие исследования состояния верхушечного периодонта проводили методом электроодонтометрии только с чувствительных точек эмали.

**Таблица 1**

Результаты электроодонтометрии при деструктивных формах периодонтита до лечения

| С чувствительных точек эмали (мкА, M ± m) | С устьев каналов корней (мкА, M ± m) | Измерение верхушечного периодонта (мкА, M ± m) |
|---|---|---|
| 235,07 ± 2,64 | 181,97 ± 4,60 | 150,32 ± 4,89 |

При непосредственном измерении порога возбудимости в канале корня до их пломбирования в основной группе пациентов выявлено значительное снижение показателей возбудимости на 22,7% ($p = 0,03$); в то время как в группе сравнения снижение показателей возбудимости было незначительным, что свидетельствует о нормализующем воздействии светового фактора на электрофизиологические свойства тканей периодонта. Результаты электроодонтометрии выявили некоторые отличия в области однокорневых и многокорневых зубов (табл. 2, 3).

**Таблица 2**

Результаты электроодонтометрии при деструктивных формах периодонтита после внутриканального лечения

| Деструктивные формы периодонтита | Точки измерения | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | С чувствительных точек эмали (мкА, M ± m) | | С устьев каналов корней (мкА, M ± m) | | У верхушечного периодонта (мкА, M ± m) | |
| | Основная группа | Группа сравнения | Основная группа | Группа сравнения | Основная группа | Группа сравнения |
| | 219,09 ± 3,32 | 221,67 ± 5,09 | 168,52 ± 3,39 | 171,42 ± 4,68 | 116,7 ± 3,05 p = 0,03 | 129,96 ± 4,93 |

Примечание. p – достоверность изменений показателей по сравнению со значениями до лечения.

После медикаментозного лечения канала корня показатель чувствительности тканей периодонта при деструктивных формах был статистически достоверно снижен только в области многокорневых зубов – 20,6% ($p = 0,01$).

**Таблица 3**

Результаты электроодонтометрии различных групп зубов при деструктивных формах периодонтита (измерения с верхушечного периодонта в группе сравнения (мкА, $M \pm m$))

| Группы зубов | До лечения | | После медикаментозного лечения канала корня | | t Стьюдента |
|---|---|---|---|---|---|
| | M | σ | M | σ | |
| Однокорневые | 142,68 | 45,74 | 124,70 | 18,51 | 1,500 |
| Многокорневые | 165,33 | 44,36 | 131,93 | 23,50 | 2,489 |

Реакция на светолечение (табл. 4) в виде уменьшения показателя возбудимости периодонта в области однокорневых зубов (резцы, клыки) при деструктивном периодонтите составила 23,1 % ($p$ = 0,001). А в группе многокорневых зубов – отмечено снижение показателей возбудимости периодонта на 26 % ($p$ = 0,0001). Снижение показателей свидетельствует о повышении порога возбудимости тканей периодонта, что, возможно, обусловлено уменьшением экссудативных явлений, доказывая противовоспалительный эффект светотерапии.

**Таблица 4**

Результаты исследования возбудимости различных групп зубов с деструктивным периодонтитом при измерении с верхушечного периодонта в основной группе (мкА, M ± m)

| Группы зубов | Форма заболевания | До лечения | | После воздействия внутриканальной светотерапии | | *t* Стьюдента |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Среднее | σ | Среднее | σ | |
| Однокорневые | Деструктивный | 147,69 | 23,26 | 113,64<br>p = 0,0001 | 20,90 | 4,46 |
| Многокорневые | Деструктивный | 161,32* | 40,41 | 119,50<br>p = 0,0001 | 21,98 | 4,90 |

Примечание. p – достоверность изменений показателя до и после лечения;
* – достоверная разница показателей однокорневых и многокорневых зубов.

Через 6 месяцев по данным рентгенологического исследования при деструктивных формах периодонтита при светолечении отмечено уменьшение патологического очага в 76,2 % случаев. При традиционном методе лечения патологический очаг уменьшился в 38 % случаев.

Об эффективности светотерапии свидетельствуют и показатели электроодонтометрии. Показатели порога возбудимости периодонта снизились в основной группе на 20,5 % ($p$ = 0,01), в группе сравнения достоверного снижения показателя не отмечено.

После проводимого лечения наблюдали, что наибольшее количество патологических маркеров сохранялось в фациях пациентов, получающих традиционное лечение. В белковой зоне сохранялись множественные штриховые трещины, которые переходили границу белковой зоны по направлению к центру. В промежуточной зоне присутствовала линия гиперпигментации в виде полосы.

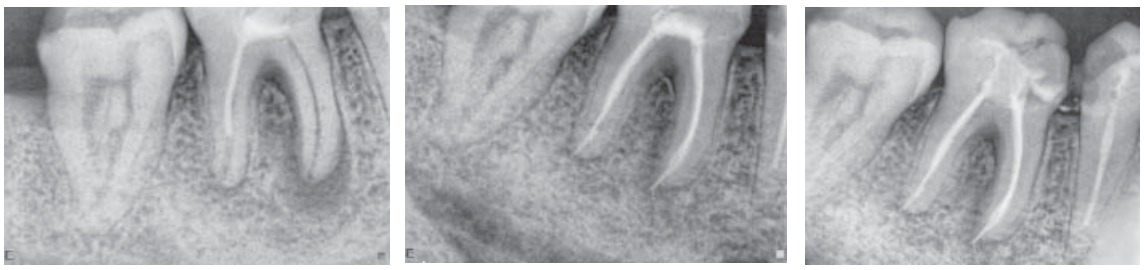
Через 12 месяцев оценка рентгенограмм показала, что у пациентов с деструктивными формами периодонтита наблюдалась положительная рентгенологическая динамика со стороны костной ткани в периапикальной области. Полное восстановление костной ткани и уменьшение патологического очага произошло в 81 % случаев. В группе с применением традиционного метода лечения благоприятный исход наблюдали в 62 % случаев. При хроническом деструктивном периодонтите показатели электроодонтометрии составили 177,78 ± 2,96 мкА для основной группы и 187 ± 5,48 мкА для группы сравнения.

При деструктивных формах хронического верхушечного периодонтита сохранялись признаки нарушений и в морфологической картине ротовой жидкости. Об этом свидетельствовали такие патологические маркеры, как множественные трёхлучевые, штриховые трещины, которые переходили границу белковой зоны по направлению к центру, в краевой зоне сохранялись листовые структуры, отмечено расширение краевой зоны, в промежуточной зоне присутствовала линия гиперпигментации. Таким образом, отмечены более высокие темпы восстановления периапикальных тканей зубов при воздействии на патологический очаг некогерентного светодиодного излучения.

Через 24 месяца при деструктивных формах периодонтита после светотерапии наблюдалась стойкая положительная динамика – полное восстановление костной

ткани в основной группе в 76% случаев (рис. 2), частичное восстановление – в 14% случаев. На рентгенограммах очаги деструкции костной ткани в периодонте оставались без видимой динамики в 10% случаев.

В группе сравнения уменьшение и восстановление патологического очага в верхушечной области наблюдалось в 75% случаев, патологический очаг в периодонте без изменения остался в 20,8% случаев.



а б в

*Рис. 2. Рентгенограмма пациента Ш. Диагноз: хронический гранулематозный периодонтит 46 зуба:*
*а – до лечения; б – через 6 месяцев; в – через 24 месяца после лечения*

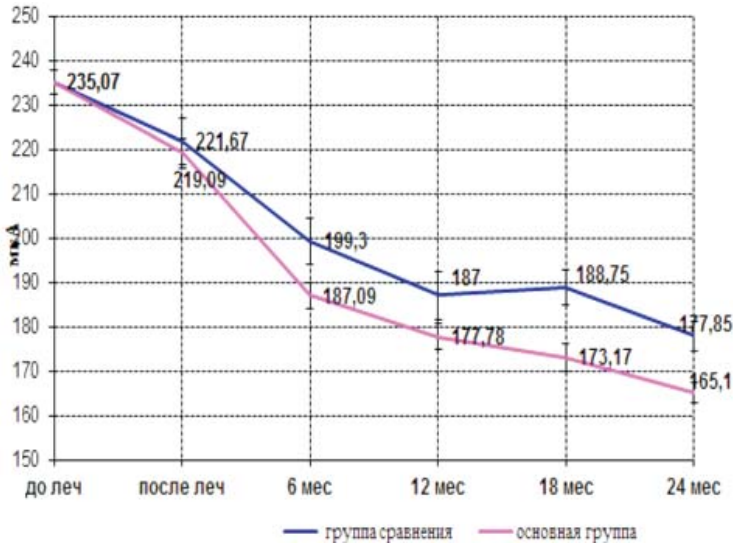



*Рис. 3. Результаты электроодонтометрии с чувствительных точек эмали на этапах лечения деструктивных форм периодонтита*

При деструктивной форме электровозбудимость периодонта составила в основной группе 165,1 ± 2,34 мкА, в группе сравнения – 177,85 ± 3,35 мкА. Результаты электроодонтометрии в динамике наблюдения представлены на рис. 3.

Показатели электроодонтометрии также свидетельствуют в пользу светотерапии. Так, через два года после лечения в группе пациентов, где использовали светотерапию, этот показатель составил 165,1 ± 2,34 мкА, т.е. произошло снижение на 29,8%.

Использование электроодонтодиагностики позволяет получить объективную информацию о динамике патологического процесса в периодонте, оценить функциональное состояние и выбрать рациональный метод лечения.

После проведенного лечения в структуропостроении фации ротовой жидкости восстановилась четкость геометрических структур, значительно уменьшилась выраженность линий пигментации. Практически полное восстановление кристаллической структуры ротовой жидкости наблюдается при деструктивных формах хронического верхушечного периодонтита через 18 месяцев от начала проводимого лечения, когда кристаллоскопическая картина ротовой жидкости утрачивает большинство патологических маркеров.

Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают положительное влияние светолечения на динамику регенерации костной ткани. Воздействие некогерентного излучения красного

диапазона стимулирует систему клеточной неспецифической противовоспалительной активности, тем самым локализуя очаг воспаления, усиливает регенерацию.

### Анализ экономических затрат на лечение хронического верхушечного периодонтита

В основной группе пациентов меньше беспокоили постобтурационные боли, им реже назначали физиотерапевтические процедуры для их купирования (табл. 5). Проанализировав время восстановления архитектоники периодонта по рентгенологическим данным и рассчитав число диспансерных осмотров (при частоте посещений 1 раз в 6 месяцев), было выявлено, что среднее число диспансерных осмотров в основной группе составило 3 посещения, в группе сравнения – 3,5 посещения. Затраты на оптоволокно составили 1050 рублей. Суммируя все расходы на лечение в каждой группе зубов, определили, что экономическая эффективность использования внутриканальной светотерапии в расчете на 100 зубов при хроническом верхушечном периодонтите составляет 5 700 руб.

**Таблица 5**

Экономическая эффективность внутриканальной светотерапии при хроническом верхушечном периодонтите (расчет на 100 зубов)

| Перечень расходов | Основная группа | Группа сравнения |
|---|---|---|
| Лечение зубов по поводу постобтурационной боли: осмотр стоматолога (100 руб.); курс физиотерапевтических процедур (3×50 руб. = 150 руб.) | 1000 руб. | 2750 руб. |
| Диспансерные осмотры | 26400 руб. | 31400 руб. |
| Оптоволокно | 1050 руб. | - |
| Всего | 28450 руб. | 34150 руб. |
| Итого разница | 5700 руб. | |

Разумная цена светодиодного аппарата, его портативность, небольшие затраты на электроэнергию при его использовании делают его доступным для практической медицины.

Сроки восстановления тканей в области верхушки корня зуба при дополнительном применении светотерапии сокращались при различных формах хронического периодонтита по сравнению с традиционным методом лечения. В связи с более ранним восстановлением структуры костной ткани в патологическом очаге появляется возможность более раннего снятия пациентов с диспансерного учета. Следовательно, несмотря на затраты на оптоволокно, применение внутриканальной светотерапии при хроническом верхушечном периодонтите экономически эффективно.

### Заключение

Таким образом, при деструктивных формах периодонтита применение внутриканальной светотерапии улучшает ближайшие и отдаленные результаты лечения. Восстановление архитектоники костной ткани в периапикальной области через 12 месяцев выявлено в 45% случаев (при традиционном лечении – в 25% случаев), через 24 месяца – в 76% случаев (при традиционном лечении – в 42% случаев). По данным внутриканальной электроодонтодиагностики выявлено, что под влиянием светотерапии показатели возбудимости периодонта снижаются: при деструктивном периодонтите в однокорневых зубах – на 23% ($p = 0,01$), в многокорневых зубах – на 26% ($p = 0,0001$). При традиционном методе лечения при деструктивной форме показатель возбудимости периодонта снизился в области многокорневых зубов на 21% ($p = 0,01$), в области однокорневых зубов – на 13% ($p = 0,05$). При деструктивных формах периодонтита восстановление кристаллоскопической картины ротовой жидкости, характеризующей влияние очага воспаления в периодонтальной области на гомеостаз ротовой полости, отмечено через 18 месяцев после лечения. Сравнительный анализ экономических затрат на лечение хронического верхушечного периодонтита традиционным способом и с использованием внутриканальной светотерапии показал, что использование оптоволокна не увеличивает стоимость лечения.

### Список литературы

1. Возможности и перспективы применения стоматологического аппарата «Оптодан» для магнитолазерной терапии стоматологических заболеваний / А.А. Прохончуков [и др.] // Стоматология. – 2006. – № 2. – С. 68–71. – ISSN 0039-1735.

2. Иванченко О.Н. Клиническое исследование эффективности лечения хронического апикального периодонтита / О.Н. Иванченко, С.В. Зубов, Е.В. Иванова // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 33–36. – ISSN 1560-9553.

3. Каримов Ю.Р. Применение отечественных эндодонтических материалов в лечении хронического гранулематозного периодонтита: автореф. дис. /// канд. мед. наук: 14.00.21. – Воронеж, 2007. – С. 20.

4. Миронова В.В. Светодиодное устройство для лечения верхушечного периодонтита / В.В. Миронова, Н.Н. Соломатина, В.И. Щепочкин. Патент на полезную модель № 91871. – М., 2010.

5. Миронова В.В. Устройство для проведения электроодонтодиагностики верхушечного периодонта / В.В. Миронова, Н.Н. Соломатина, Г.Г. Физюкова, В.И. Щепочкин. Патент на полезную модель no. 104448. М., 2011.

6. Никитина М.В. Принципы построения и аппаратурная реализация оптикоэлектронных устройств на основе некогерентных источников излучения для медицины: дис. … канд. технич. наук. М., 2005. С. 212.

7. Ошибки и осложнения эндодонтического лечения разных групп зубов // С.И. Гажва [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С. 17–21. – ISSN 2071-5943.

8. Применение световых факторов в лечении заболеваний зубов / А.А. Кунин [и др.] // Лазерные и информационные технологии в медицине XXI века: материалы науч.-практ. конф. Северо-Западного региона Российской Федерации. – СПб., 2001. – С. 281–282.

9. Робустова Т.Г. Хронический апикальный периодонтит, причинно-следственная связь очагов инфекции с сопутствующими заболеваниями / Т.Г. Робустова, А.В. Митронин // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 38–42. – ISSN 1560-9553.

10. Marques-Ferreira M. Autogenous tooth transplantation: evaluation of pulp tissue regeneration / M. Marques-Ferreira, M.F. Rabaça-Botelho, L. Carvalho // Med. Oral, Patol. Oral Cir. Bucal. – 2011. – Vol. 16, № 7. – P. 984–989. – ISSN 1698-6946.

## References

1. Vozmozhnosti i perspektivy primeneniya stomatologicheskogo apparata «Optodan» dlya magnitolazernoy terapii stomatologicheskih zabolevaniy / A.A. Prohonchukov [i dr.] // Stomatologiya. 2006. no. 2. pp. 68–71. ISSN 0039-1735.

2. Ivanchenko, O.N. Klinicheskoe issledovanie effektivnosti lecheniya hronicheskogo apikal'nogo periodontita / O.N. Ivanchenko, S.V. Zubov, E.V. Ivanova // Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal. 2008. no. 5. pp. 33–36. ISSN 1560-9553.

3. Karimov Yu.R. Primenenie otechestvennyh endodonticheskih materialov v lechenii hronicheskogo granulomatoznogo periodontita: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.00.21 / Karimov Yuriy Rafailievich. Voronezh, 2007. pp. 20.

4. Mironova V.V. Svetodiodnoe ustroistvo dlya lecheniya verhushechnogo periodontita / V.V. Mironova, N.N. Solomatina, V.I. Schepochkin. Patent na poleznuyu model' no. 91871. M., 2010.

5. Mironova V.V. Ustroistvo dlya provedeniya elektroodontodiagnostiki verhushechnogo periodonta / V.V. Mironova, N.N. Solomatina, G.G. Fizukova, V.I. Schepochkin. Patent na poleznuyu model' no. 104448. M., 2011.

6. Nikitina M.V. Principy postroeniya i apparaturnaya realizaciya optikoelektronnyh ustroistv na osnove nekogerentnyh istochnikov izlucheniya dlya mediciny: dis. … kand. tehnich. nauk / M. V. Nikitina. M., 2005. pp. 212.

7. Oshibki i oslozhneniya endodonticheskogo lecheniya raznyh grupp zubov // S.I. Gazhva [i dr.] // Ural'skiy medicinskiy zhurnal. 2011. no. 5. pp. 17-21. ISSN 2071-5943.

8. Primenenie svetovyh faktorov v lechenii zabolevaniy zubov / A.A. Kunin [i dr.] // Lazernye i informacionnye tehnologii v medicine XXI veka: materialy nauch.-prakt. konf. Severo-Zapadnogo regiona Rossiyskoy Federacii. SPb., 2001. pp. 281–282.

9. Robustova T.G. Hronicheskiy apikal'niy periodontit, prichinno-sledstvennaya svyaz' ochagov infekcii s soputstvuyuschimi zabolevaniyami / T.G. Robustova, A.V. Mitronin // Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal. 2007. no. 1. pp. 38–42. ISSN 1560-9553.

10. Marques-Ferreira M. Autogenous tooth transplantation: evaluation of pulp tissue regeneration / M. Marques-Ferreira, M.F. Rabaça-Botelho, L. Carvalho // Med. Oral, Patol. Oral Cir. Bucal. 2011. Vol. 16, no. 7. pp. 984–989. – ISSN 1698-6946.

**Рецензенты:**

Киселева Л.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных и кожно-венерических заболеваний Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск;

Кусельман А.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Педиатрия» Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 26.03.2014.

УДК 616.12: 616.379

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА С УЧЕТОМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

**Омельченко В.П., Затонский С.А., Демидова А.А., Демидов И.А.**

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aaanet.ru*

Цель работы – разработать прогностический математический инструментарий для определения вероятности прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от цитокинового статуса организма и выраженности системного воспаления. В клиническое исследование было включено 78 пациентов с ХСН II–IV ФК NYHA. Больные со II ФК ХСН были объединены в 1 группу (n = 33), а с III-IV ФК ХСН – во 2 группу (n = 45). Методом иммуноферментного анализа определяли содержание в плазме крови про- и противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1β, ИЛ-6 и ИЛ-8, рецепторного антагониста интерлейкина 1β (раИЛ-1β), γ-интерферона (γ-ИФ), фактора некроза опухолей-α (ФНО-α). Установлено, что развитие ХСН сопровождается увеличением провоспалительных цитокинов в плазме крови. Для снижения сократительной активности миокарда у больных ХСН из показателей цитокинового профиля значимую роль оказывали изменения концентрации ИФ-g, ФНО-а, ИЛ-6, ИЛ-1b и рецепторного антагониста к ИЛ-1b. Сопряжение между увеличением ФК ХСН и концентрацией провоспалительных цитокинов в крови математически аппроксимируется и может быть использовано для расчета риска прогрессирования ХСН, что при уровне ИЛ-1β 1, 1,5 и 2 пг/мл и концентрации ФНО-а 5, 8 и 10 пг/мл вероятность прогрессирования ХСН составляет соответственно 58; 83 и 94%.

**Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, цитокины, прогрессирование, модель**

# PREDICTING THE PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS TAKING INTO ACCOUNT THE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS

**Omel'chenko V.P., Zatonskij S.A., Demidova A.A., Demidov I.A.**

*The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aaanet.ru*

The aim of the work was to develop predictive mathematical tools to determine the probability of progression of chronic heart failure (CHF) depending on cytokine status of the organism and of the systemic inflammation. In a clinical study included 78 patients with CHF II-IV FC NYHA. Patients with CHF II FC were combined into 1 group (*n* = 33), and with III-IV CHF FC – into 2 group (*n* = 45). Method of the immune-enzyme analysis determined in plasma pro- and anti-inflammatory cytokines: interleukin (IL) 1β, IL-6 and IL-8, receptor antagonist of interleukin 1β (rail-IL-1β), interferon-γ (IFN-γ) and tumor necrosis factor-α (TNF-α). The development of CHF is accompanied by increases in the proinflammatory cytokines in blood plasma. To reduce the contractile activity of myocardium in patients with CHF of cytokine profile a meaningful role by changing the concentration IFN-g, TNF-a, IL-6, IL-1β and rail-IL-1β. Pairing between increased concentration and CHF FC of proinflammatory cytokines in blood mathematically is approximated, and can be used to calculate the risk of progression of CHF.The level of IL-1β 1, 1,5 and 2 pg/mL and concentration of TNF-a 5, 8 and 10 pg/mL the probability of progression of CHF, respectively 58; 83 and 94%.

**Keywords: chronic heart failure, cytokines, progression, model**

В последние годы в дополнение к кардиальной, кардиоренальной, гемодинамической и нейрогуморальной концепциям прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) получила развитие теория иммунной активации [2]. В настоящее время иммунная теория патогенеза ХСН привлекает к себе все большее число сторонников [3]. Хорошо известно, что иммунная система организма отвечает не только при инфекционных агрессиях, но реагирует также на любое стрессовое воздействие, в том числе – на ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию, то есть на те воздействия, которые способствуют возникновению и прогрессированию ХСН [6].

К иммунологическим маркерам, клиническое значение которых в последние годы является предметом наиболее интенсивных исследований в кардиологии, относятся белки острой фазы воспаления – провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-а, интерлейкины 1,6 и 8 [4]. Факт патогенетической взаимосвязи ХСН и повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов в настоящее время экспериментально доказан [7]. Исследователи последних лет отводят экспрессии провоспалительных цитокинов не подчиненную роль, а ставят ее в ряд первопричин развития и прогрессирования ХСН [5]. Однако в настоящее время отсутствуют сведения и модели о прогностическом значении цитокинов в отношении определения риска прогрессирования ХСН. В связи с вышеизложенным целью работы явилась разработка прогностического математического инструментария для определения вероятности прогрессирования ХСН в зависимости от цитокинового статуса организма и выраженности системного воспаления.

## Материалы и методы исследования

В клиническое исследование было включено 78 пациентов с ХСН II–IV ФК NYHA, в том числе 65 (83,3 %) мужчин и 13 (16,7 %) женщин. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 60,2 ± 9,9 лет. Все больные ранее перенесли острый крупноочаговый инфаркт миокарда (ОИМ); повторный ОИМ наблюдался у 9 (11,5 %) больных.

При оценке степени тяжести ХСН у 33 (42,3 %) больных выявлен II ФК, 30 (38,5 %) – III ФК и у 15 (19,2 %) – IV ФК. Длительность течения ХСН у включенных в исследование больных составила в среднем 3,2 ± 0,7 года.

Включенные в исследование пациенты были разделены на две группы в зависимости от тяжести ХСН. Больные со II ФК ХСН были объединены в 1 группу ($n = 33$), а с III–IV ФК ХСН – во 2 группу ($n = 45$). В 1 группе было 28 мужчин и 5 женщин, во 2 группе – 37 мужчин и 8 женщин. Контрольную группу составили 15 человек в возрасте от 55 до 63 лет (средний возраст 62,3 ± 7,6 лет) без признаков ИБС, артериальной гипертензии и ИБС.

Методом иммуноферментного анализа определяли содержание в плазме крови про- и противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1β, ИЛ-6 и ИЛ-8, рецепторного антагониста интерлейкина 1β (раИЛ-1β), γ-интерферона (γ-ИФ), фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) с помощью тест-систем Вектор-Бест (Россия). При выполнении иммуноферментного анализа использовали термошейкер ST3 (Латвия) и аппарат для промывания планшетов Elisa Washer Human (США), оценку полученных результатов проводили на фотометре Multilabel Counter 1420 Victor (Финляндия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 7.0 (StatSoft, США). Для разработки математической модели использовали регрессионный анализ (логистическая регрессия), ROC (Receiver Operator Characteristic) – анализ. Модель настроена с учетом ошибок I и II рода в соотношении 50/50, доверительного интервала 95 %.

## Результаты исследования и их обсуждение

Исходное содержание провоспалительных цитокинов у больных ХСН представлено в табл. 1.

**Таблица 1**

Содержание провоспалительных цитокинов в плазме крови у больных ХСН

| Показатель | 1-я группа ($n = 33$) | 2-я группа ($n = 45$) | В целом по больным ($n = 78$) | Контрольная группа ($n = 32$) | P |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| ИЛ-1β, пг/мл | 0,73 ± 0,075 | 1,35 ± 0,13 | 1,04 ± 0,09 | 1,64 ± 0,09 | 1–4 p < 0,05<br>2–4 p < 0,05<br>3–4 p < 0,05<br>1–2 p < 0,05 |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,08 ± 0,22 | 3,7 ± 0,49 | 2,79 ± 0,35 | 1,66 ± 0,05 | 1–4 p > 0,05<br>2–4 p < 0,05<br>3–4 p < 0,05<br>1–2 p < 0,05 |
| ИЛ-8, пг/мл | 3,58 ± 0,37 | 7,44 ± 1,42 | 5,26 ± 0,82 | 30,4 ± 0,73 | 1–4 p < 0,001<br>2–4 p < 0,001<br>3–4 p < 0,001<br>1–2 p < 0,05 |
| ФНО-α, пг/мл | 4,48 ± 0,83 | 9,06 ± 1,46 | 6,52 ± 0,82 | 0,57 ± 0,02 | 1–4 p < 0,001<br>2–4 p < 0,001<br>3–4 p < 0,001<br>1–2 p < 0,001 |
| раИЛ-1β, пг/мл | 1083,37 ± 202,96 | 1097,26 ± 189,83 | 1089,4 ± 182,49 | 518,2 ± 2,78 | **1–4 p < 0,001**<br>**2–4 p < 0,001**<br>**3–4 p < 0,001**<br>1–2 p > 0,05 |
| ИФ-γ, пг/мл | 66,33 ± 9,29 | 69,2 ± 9,25 | 67,58 ± 8,58 | 2,1 ± 0,08 | **1–4 p < 0,001**<br>**2–4 p < 0,001**<br>**3–4 p < 0,001**<br>1–2 p > 0,05 |

Анализ представленной информации позволил выявить у больных ХСН многократное возрастание содержания в крови ФНО-α: в 7,86 раз ($p < 0,001$) в 1 группе и в 15,9 раз ($p < 0,05$) во 2 группе. В целом по больным по сравнению с контрольной группой уровень ФНО-α в крови возрастал в 11,4 раз ($p < 0,001$). Относительно других провоспалительных цитокинов у больных ХСН двух групп выявлено повышение по сравнению с нормальным уровнем концентрации ИЛ-6. Содержание в крови ИЛ-1β и ИЛ-8 было сниженным в двух группах обследуемых.

У больных ХСН практически в 2 раза был повышен уровень рецепторного антагониста интерлейкина-1β по сравнению с контролем. Кроме того, в обеих группах наблюдалось многократное превышение концентрации интерферона-γ.

Таким образом, развитие ХСН сопровождается увеличением провоспалительных цитокинов в плазме крови. При этом повышение содержания противовоспалительных цитокинов можно считать как адаптивное, ограничивающее воспаление.

Для характеристики влияния параметров цитокинового статуса на величину фракции выброса (ФВ) как интегрального показателя систолической функции сердца у больных ХСН рассчитывали стандартный коэффициент регрессии b и коэффициент детерминации (табл. 2).

**Таблица 2**

Характеристика влияния параметров цитокинового статуса на величину фракции выброса у больных ХСН

| Показатели | Стандартный коэффициент регрессии *b* | Коэффициент детерминации | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|
| ИЛ-1b | –0,92 | 0,48 | 0,75 | 0,045 |
| раИЛ-1b | 1,27 | 0,54 | 36,95 | 0,0000001 |
| ИЛ-6 | –1,15 | 0,59 | 31,67 | 0,0000001 |
| ИЛ-8 | –0,34 | 0,17 | 1,53 | 0,21 |
| ИФ-γ | 0,83 | 0,89 | 11,95 | 0,0000001 |
| ФНО-α | –0,08 | 0,88 | 11,24 | 0,0000001 |

Показатель стандартизированного коэффициента регрессии или b-коэффициент определял меру влияния вариабельности фактора на изменение ФВ при условии, что все другие показатели не изменяются. Коэффициент детерминации отражал вклад показателя цитокинового профиля в изменение ФВ. Анализ данных табл. 3 показал, что для снижения сократительной активности миокарда у больных ХСН из показателей цитокинового профиля значимую роль оказывали изменения концентрации интерферона-g, ФНО-a, ИЛ-6, ИЛ-1b и рецепторного антагониста к ИЛ-1b.

Механизмы, лежащие в основе цитокин-обусловленного повреждения миокарда и нарушения его сократительной функции, многообразны. Основной механизм связан с цитокинами и оксидом азота (рис. 1). Так, под влиянием ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 происходит увеличение экспрессии индуцируемой формы фермента синтетазы оксида азота в кардиомиоцитах и эндотелиоцитах микрососудистого русла миокарда и гладкомышечных клетках сосудистой стенки [1]. В частности, ФНО-α увеличивает образование тетрагидробиоптерина, необходимого для активации синтетазы оксида азота. Повышение экспрессии индуцируемой формы синтетазы оксида азота приводит к повышению активности этого фермента и значительному увеличению синтеза оксида азота в кардиомиоцитах [7]. Цитокин-индуцированная гиперпродукция оксида азота оказывает непосредственное токсическое и повреждающее влияние на миокард, снижает его сократительную способность, активирует синтез соединительной ткани в миокарде и участвует в ремоделировании миокарда [4]. Кроме того, провоспалительные цитокины способствуют увеличению экспрессии в кардиомиоцитах остеопонтина, являющегося фосфопротеином внеклеточного матрикса, что также ведет к увеличению образования оксида азота в миокарде [3]. Повышенная продукция оксида азота активирует растворимую гуанилатциклазу, что увеличивает образование циклического гуанозинмонофосфата. Последний снижает сократительную функцию миокарда за счет уменьшения концентрации ионов кальция в цитоплазме кардиомиоцитов [1]. Важно отметить, что приведенные факты отрицательного кардиотропного эффекта касаются только оксида азота, выработанного самими кардиомиоцитами, а не эндотелиоцитами коронарного русла. Экспрессия цитокин-зависимой индуцируемой синтетазы оксида азота в кардиомиоцитах повышается в еще большей степени под влиянием катехоламинов, ангиотензина-II, вазопрессина, эндотелина [2].

Нами были получены математические выражения, описывающие зависимость между вероятностью риска прогрессирования ХСН (в долях единицы) и иммунологическими показателями, что отражено в табл. 3.

На рис. 2 представлен график логит аппроксимации зависимости риска прогрессирования ХСН одновременно от уровня двух провоспалительных цитокинов.

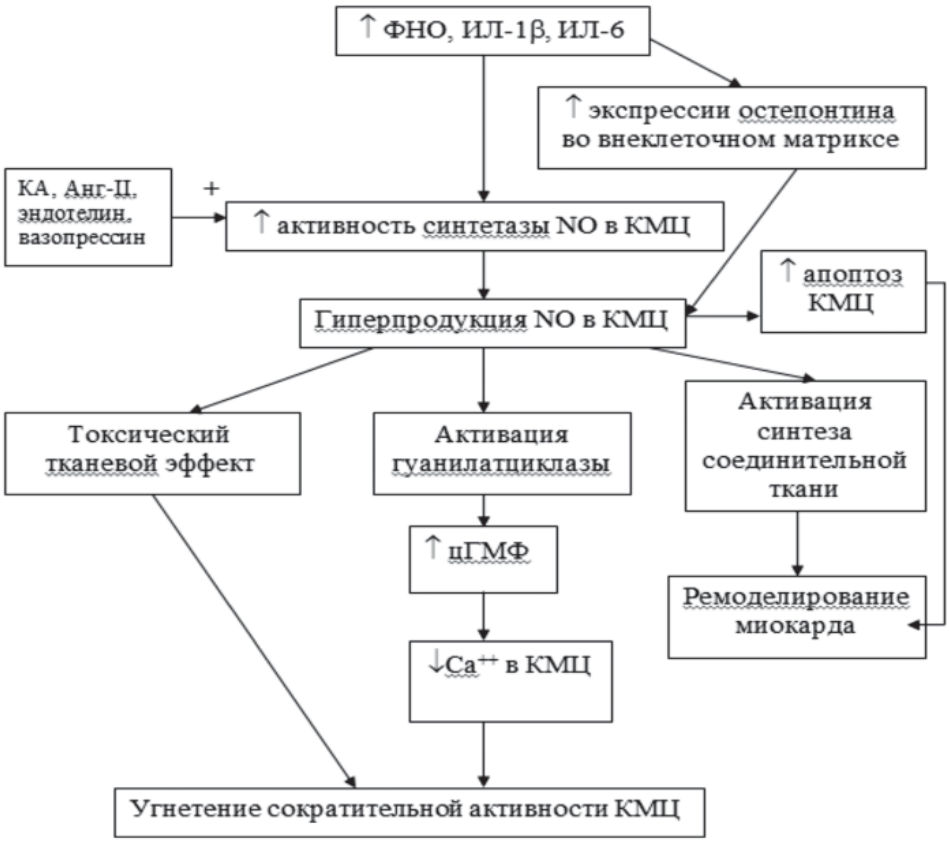



*Рис. 1. Механизм цитокин-зависимого повреждения миокарда у больных ХСН. Примечание: NO – оксид азота, КМЦ – кардиомиоциты, КА – катехоламины, Анг-II – ангиотензин-II, ИЛ – интерлейкины, ФНО – фактор некроза опухоли, цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат*

**Таблица 3**

Уравнения математической аппроксимации между вероятностью риска прогрессирования ХСН (*y*) и иммунологическими показателями (*x*)

| Фактор (*x*) | Уравнения экспоненциального роста величины риска прогрессирования ХСН (*y*) | $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|
| ИЛ-1β | $y = \exp(-1{,}9107 + (1{,}94174)x)/(1 + \exp(-1{,}9107 + (1{,}94174)*x))$ | 9,78 | < 0,001 |
| ИЛ-6 | $y = \exp(-{,}54924 + (,19427)x)/(1 + \exp(-{,}54924 + (,19427)x))$ | 6,25 | 0,027 |
| ИФ-γ | $y = \exp(-{,}94572 + (,016228)x)/(1 + \exp(-{,}94572 + (,016228)x))$ | 4,95 | 0,001 |
| ФНО-α | $y = \exp(-{,}98277 + (,192523)x)/(1 + \exp(-{,}98277 + (,192523)x))$ | 11,69 | < 0,001 |

Математическое выражение зависимости между тремя величинами представлено в заголовке графика. Используя полученное уравнение, было установлено, что при уровне ИЛ-1β 1, 1,5 и 2 пг/мл и концентрации ФНО-а 5, 8 и 10 пг/мл вероятность прогрессирования ХСН составляет соответственно 58; 83 и 94 %.

Таким образом, увеличение ФК ХСН происходит сопряженно с повышением концентрации провоспалительных факторов крови.

**Выводы**

1. У больных ХСН выраженность кардиодепрессивного эффекта среди цитокинов наибольшая для ФНО-а, рецепторного антагониста к ИЛ-1b, интерферона-g и ИЛ-1b.

2. Сопряжение между увеличением ФК ХСН и концентрацией провоспалительных цитокинов в крови математически аппроксимируется с помощью логит-преобразования и может быть использовано для расчета риска прогрессирования ХСН.

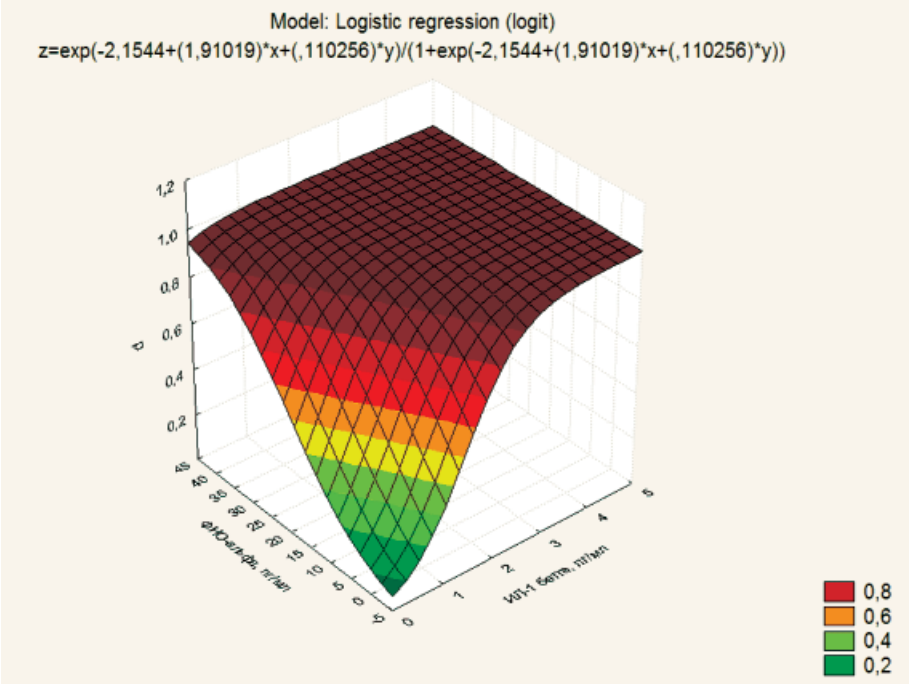



*Рис. 2. График логит-аппроксимации зависимости риска прогрессирования ХСН (z) от уровня ИЛ-1β (x) и ФНО-а (y)*

## Список литературы


1. Зорина В.Н., Белоконева К.П., Бичан Н.А., Зорина Р.М., Янкин М.Ю, Зорин Н.А. Реактанты острой фазы воспаления и провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 1. – С. 28–30.

2. Кузник Б.И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз. // Проблемы клинической медицины. – 2012. – № 1. – С. 18–26.

3. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. // Медицинский академический журнал. – 2013. – № 3. – С. 18–41.

4. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И., Кузинская О.С., Косоухов А.П. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9. – № 3. – С. 30–34.

5. Aukrust P., Ueland T., Lien E. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ishemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // Amer. J. Cardiology. –2009. – Vol. 83. – P. 376–382.

6. Becker A.E., de Boer O.J., Der Wal A.C. The role of inflammation and infection in coronary artery disease // Ann. Rev. Med. – 2010. – Vol.52. – P. 289–297.

7. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J.Jr. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive dysfunction and remodeling in rats // Circulation. – 2008. – Vol. 97. – P. 1382–1391.


## References


1. Zorina V.N., Belokoneva K.P., Bichan N.A., Zorina R.M., Jankin M.Ju, Zorin N.A. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*, 2012, no. 1, pp. 28–30.

2. Kuznik B.I. *Problemy klinicheskoj mediciny*, 2012, no 1, pp. 18–26.

3. Simbircev A.S. *Medicinskij akademicheskij zhurnal,* 2013, no. 3, pp. 18–41.

4. Sukmanova I.A., Jahontov D.A., Pospelova T.I., Kuzinskaja O.S., Kosouhov A.P. *Citokiny i vospalenie*, 2010, vol. 9, no. 3, pp. 30–34.

5. Aukrust P., Ueland T., Lien E. *Amer. J. Cardiology,* 2009, vol. 83, pp. 376–382.

6. Becker A.E., de Boer O.J., Der Wal A.C. *Ann. Rev. Med*., 2010, vol. 52, pp. 289–297.

7. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J.Jr. *Circulation,* 2008, vol. 97, pp. 1382–1391.


**Рецензенты:**

Харсеева Г.Г., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Воробьев Б.И., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры внутренних болезней № 2, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 18.03.2014.

УДК 616.61 – 008 + 616.155 – 097

# ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**[1]Осиков М.В., [1]Федосов А.А., [2]Суровяткина Л.Г.**

*[1]ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru, fedosov.76@mail.r;*
*[2]МБУЗ ГКБ № 8, Челябинск, e-mail: slg74@rambler.ru*

Ранее установленный нами протекторный эффект альфа-1-кислого гликопротеина (КГП) при острой почечной недостаточности (ОПН) в отношении количества, функциональной активности клеток крови, функции эндотелиоцитов, активности плазменных протеолитических систем и процессов свободно-радикального окисления может быть связан с его иммунорегуляторными свойствами. Цель работы – исследовать влияние КГП на показатели врожденного и адаптивного иммунитета при экспериментальной ОПН – реализована на 96 белых нелинейных крысах. ОПН моделировали подкожным введением хлорида ртути (II) и верифицировали морфологическими и биохимическими методами. КГП в составе препарата «Орозин» (Челябинская областная станция переливания крови) применяли трехкратно в суммарной дозе 450 мг/кг. Исследования проводили на 5 сутки. Общепринятыми методами определяли количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, поглотительную способность фагоцитов, уровень общей гемолитической активности комплемента. Генерацию активных форм кислорода (АФК) фагоцитами оценивали с помощью спонтанной и индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции. Адаптивный иммунитет у крыс оценивали по выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа и по количеству антителообразующих клеток в селезенке после повторной иммунизации аллогенными эритроцитами. Установлено, что при ОПН наблюдается нейтрофильный и лимфоцитарный лейкоцитоз в периферической крови, активация поглотительной и киллинговой способности фагоцитов, активация системы комплемента, подавление клеточного и усиление гуморального адаптивного иммунного ответа. Применение КГП при ОПН приводит к восстановлению количества лейкоцитов в крови, снижению фагоцитарной способности, включая генерацию АФК, снижению активности системы комплемента, восстановлению Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа.

**Ключевые слова: альфа-1-кислый гликопротеин, иммунный статус, почечная недостаточность**

# IMMUNOTROPIC EFFECTS OF ALPHA-1-ACID GLYCOPROTEIN IN EXPERIMENTAL RENAL FAILURE

**[1]Osikov M.V., [1]Fedosov A.A., [2]Surovyatkina L.G.**

*[1]State Funded Educational Institution of Higher Professional Education «South Ural State Medical University» of Health Ministry of Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru fedosov.76@mail.ru; ;*
*[2]City hospital № 8, Chelyabinsk, e-mail: slg74@rambler.ru*

Previously established alpha-1-acid glycoprotein (AAG) protective effect in acute renal failure (ARF) in relation to blood cells amount, functional activity, endothelial function, activity of proteolytic plasma systems and free radical oxidation processes may be bound to its immunoregulatory properties. Purpose – AAG impact on innate and adaptive immunity in experimental ARF – was implemented on 96 white nonlinear rats. ARF was simulated by subcutaneous mercury chloride (II) and verified by morphological and biochemical methods. AAG as ingredient of «Orozin» (Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station) was used thrice (450 mg/kg). Investigations were performed in 5 days. Conventional methods determined leukocytes amount, formula, phagocytes absorption capacity, total hemolytic complement activity. Reactive oxygen species (ROS) generation by phagocytes was assessed by spontaneous and induced luminol-dependent chemiluminescence. Rats' adaptive immunity was assessed by manifestation of delayed hypersensitivity reaction and antibody producing cells in spleen after secondary immunization with allogeneic erythrocytes. Neutrophil and lymphocytic leukocytosis in peripheral blood, phagocytes absorptive and killing capacity activation, complement system activation, cellular adaptive immune response suppression and strengthening of humoral ones were revealed in ARF. AAG application in ARF restores leukocytes amount, reduces phagocytic ability, including ROS generation, reduces complement system activity, restores Th1- and Th2- dependent immune response.

**Keywords: alpha-1-acid glycoprotein, immune status, renal failure**

Изменения иммунного статуса организма являются ключевым фактором патогенеза при многих заболеваниях и типовых патологических процессах. Факторы врожденного и адаптивного иммунитета могут выступать в качестве мишеней, эффекторов и регуляторов изменения гомеостаза при патологии. Взаимосвязь между составными частями иммунной системы осуществляется посредством цитокинов, гормонов, аутокоидов и др. соединений. В связи с этим актуальной и востребованной в клинических условиях проблемой современной фундаментальной медицины является поиск регуляторов гомеостаза, в том числе иммунного ответа, эндогенной природы. В качестве регуляторов могут выступать реактанты острой фазы, для которых

характерна специфическая временная динамика, определяющая активацию или ингибицию отдельных клеточных и гуморальных представителей иммунной системы. Вызывает интерес участие реактантов острой фазы в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета при изменении гомеостаза. Ранее нами продемонстрировано участие церулоплазмина, альфа-1-кислого гликопротеина, эритропоэтина, эпидермального фактора роста в регуляции функциональной активности клеток крови, эндотелиоцитов, плазменных протеолитических систем, процессов свободно-радикального окисления при различной патологии в клинических и экспериментальных условиях [4–11, 15]. Протекторный эффект альфа-1-кислого гликопротеина (КГП) может быть связан с его иммунорегуляторными свойствами. Цель работы – исследовать влияние КГП на показатели врожденного и адаптивного иммунитета при экспериментальной почечной недостаточности.

## Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на 96 белых нелинейных крысах массой 200–240 г. в соответствии с правилами гуманного отношения к животным, методическими рекомендациями по их выведению из опыта и эвтаназии, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.) и положениями Хельсинской Декларации ВОЗ (1997). ОПН моделировали подкожным однократным введением хлорида ртути (II) [13]. Развитие ОПН верифицировали на основании результатов морфологических и биохимических исследований. Критериями служили некроз эпителия канальцев нефрона, статистически значимое увеличение концентрации в сыворотке мочевины и креатинина. КГП применяли трехкратно через 48 ч, 72 ч и 96 ч от индукции ОПН, суммарная доза КГП – 450 мг/кг. Исследования проводили на 5 сутки. Для выяснения иммунотропных эффектов КГП использовали препарат «Орозин» (Челябинская областная станция переливания крови). Согласно технологии препарат «Орозин» получали из отходов производства альбумина [1]. Общепринятыми методами определяли количество лейкоцитов в периферической крови, лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных азур II-эозином по методу Романовского-Гимза. Фагоцитарную способность лейкоцитов периферической крови оценивали по поглощению частиц монодисперсного (1,7 мкм) полистирольного латекса, учитывали активность (% клеток) и интенсивность (у.е./клетку) фагоцитоза. Уровень общей активности комплемента в плазме определяли методом титрования по 50% гемолизу, результат выражали в у.е. 50% гемолиза (CH50, у.е.). Для оценки генерации активных форм кислорода (АФК) фагоцитами периферической крови использовали метод хемилюминесценции (ХЛ), исследования проводили в среде, содержащей 2 мл фосфатно-солевого раствора с люминолом ($1 \cdot 10^{-6}$ М) и 0,1 мл крови. Регистрировали спонтанное и индуцированное свечение, на хемилюминограммах оценивали светосумму свечения (у.е.·мин). Клеточный Т-хелпер-1-зависимый иммунный ответ исследовали по реакции гиперчувствительности замедленного типа, интенсивность ГЗТ у крыс оценивали по выраженности воспалительного отека стопы после повторной иммунизации аллогенными эритроцитами, используя волюмометрический подход. Гуморальный Т-хелпер-2-зависимый иммунный ответ оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке крыс, иммунизированных аллогенными эритроцитами. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0. Проверку статистических гипотез проводили с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда-Вольфовитца, Краскела-Уоллиса.

## Результаты исследования и их обсуждение

При экспериментальной ОПН в периферической крови развивается лейкоцитоз, обусловленный повышением количества зрелых нейтрофилов и лимфоцитов (табл. 1).

Полагаем, что лейкоцитоз обусловлен активацией костного мозга за счет мобилизации и синтеза лейкоцитов в ответ на повреждение тканей почек. При оценке функциональной активности лейкоцитов отмечено усиление способности фагоцитов захватывать частицы латекса. Генерация АФК в пересчете на фагоцит возрастает более чем в 2 раза как в спонтанном режиме, так и при стимуляции. Полагают, что ключевые этапы фагоцитарного процесса при уремии неоднозначны и зависят от длительности и выраженности уремической интоксикации. Увеличение более чем в 5 раз генерации АФК фагоцитами отмечено у больных с уремией, одновременно повышается содержание внутриклеточной миелопероксидазы и активность апоптоза [2, 14]. Как возможный механизм усиления продукции АФК нейтрофилами рассматривается накопление в уремической плазме метилглиоксаля. Увеличение генерации АФК фагоцитами при ОПН может быть связано с возрастанием в периферической крови сегментоядерных нейтрофилов – основных продуцентов АФК. Кроме этого, ранее нами установлено, что мочевина, но не креатинин вносит определенный вклад в повышение ХЛ лейкоцитов при ОПН. Несмотря на то, что мочевину традиционно рассматривают в качестве водорастворимого антиоксиданта, ее влияние на процессы свободно-радикального окисления зависит от дозы и времени контакта с клетками или плазмой. Прооксидантный эффект реализуется при концентрации мочевины от 10 ммоль/л и выше и связан со снижением активности СОД и каталазы. При ОПН повышается активность системы комплемента. Полагают, что накопление уремических

токсинов в крови приводит к активации системы комплемента по альтернативному пути с отложением С3 вдоль канальцев нефрона.

Специфический иммунный ответ крыс исследовали по показателям ГЗТ (клеточный иммунный ответ) и количеству АОК в селезенке (гуморальный иммунный ответ) на 5 сутки после иммунизации эритроцитами барана. При ОПН зафиксирован дуализм адаптивного иммунного ответа, связанный с подавлением клеточного иммунитета и стимуляцией гуморального (табл. 2).

**Таблица 1**

Влияние КГП на показатели врожденного иммунитета при ОПН (M ± m)

| Показатели | Группа 1 Контроль ($n$ = 12) | Группа 2 ОПН ($n$ = 10) | Группа 3 ОПН + КГП ($n$ = 10) |
|---|---|---|---|
| Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л | 5,09 ± 0,37 | 8,14 ± 0,95 * | 5,24 ± 0,77 ** |
| П/ядерные нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л | 0,15 ± 0,02 | 0,18 ± 0,02 | 0,10 ± 0,04 |
| С/ядерные нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л | 0,99 ± 0,08 | 1,52 ± 0,18 * | 1,00 ± 0,16 |
| Нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л | 1,14 ± 0,09 | 1,70 ± 0,19 * | 1,10 ± 0,16 |
| Эозинофилы, $\cdot 10^9$/л | 0,09 ± 0,03 | 0,19 ± 0,06 | 0,06 ± 0,02 |
| Лимфоциты, $\cdot 10^9$/л | 3,74 ± 0,28 | 5,87 ± 0,71 * | 3,83 ± 0,49 ** |
| Моноциты, $\cdot 10^9$/л | 0,27 ± 0,03 | 0,38 ± 0,05 | 0,25 ± 0,09 |
| Активность фагоцитоза, % | 41,25 ± 0,45 | 44,00 ± 1,30 | 43,20 ± 1,32 |
| Интенсивность фагоцитоза, у.е. | 1,48 ± 0,02 | 2,39 ± 0,11 * | 2,07 ± 0,07 * ** |
| Светосумма спонтанной ХЛ, у.е.·мин | 2,98 ± 0,38 | 5,09 ± 0,56 * | 1,26 ± 0,25 ** |
| Светосумма индуцированной ХЛ, у.е.·мин | 15,79 ± 1,79 | 28,59 ± 3,99 * | 6,10 ± 1,93 * ** |
| СН50, у.е. | 60,18 ± 1,06 | 84,08 ± 2,88 * | 73,20 ± 0,60 * ** |

Примечания: здесь и в табл. 2 * – статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1; ** – с группой 2 по критериям Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Вальда-Вольфовитца.

**Таблица 2**

Влияние КГП на показатели адаптивного иммунитета при ОПН (M ± m)

| Показатели | Группа 1 Контроль ($n$ = 12) | Группа 2 ОПН ($n$ = 10) | Группа 3 ОПН + КГП ($n$ = 10) |
|---|---|---|---|
| АОК в селезенке, $\cdot 10^4$ ед. | 53,89 ± 4,06 | 79,82 ± 7,18* | 38,32 ± 6,41** |
| АОК в селезенке, $\cdot 10^6$ ЯСК | 183,00 ± 24,22 | 299,80 ± 29,28 * | 176,20 ± 20,89** |
| Интенсивность ГЗТ, см$^3$ | 0,31 ± 0,01 | 0,20 ± 0,01* | 0,33 ± 0,01** |

Первые сообщения об иммунодефиците при уремии появились достаточно давно. Полагали, что Т-клеточная дисфункция при уремии связана с нарушением процесса пролиферации Т-клеток. Исследования последних лет подтвердили представления о преимущественном повреждении при уремии клеточного иммунитета, расстройствах Т-клеточной активации. Показано, что наиболее вероятной причиной такой дисфункции является снижение экспрессии костимулирующих молекул B7-2 (CD86) на поверхности уремических моноцитов на 30–40 % по сравнению с нормой. Первичный характер дисфункции антигенпрезентирующих клеток при уремии подтверждается исследованиями in vitro, при сохраненной костимуляции функциональная активность Т-клеток при уремии не нарушается. Полагают, что одним из механизмов нарушения активности Т-клеток является снижение продукции фактора роста Т-клеток интерлейкина-2 и/или других цитокинов в условиях повреждения процесса костимуляции.

Применение КГП при ОПН уменьшает количество лейкоцитов в крови до уровня интактных животных, эффект КГП связан со снижением представительства в крови лимфоцитов (табл. 1). КГП выступает в роли регулятора функции фагоцитов и иммуноцитов при ОПН (табл. 1, 2). В условиях применения КГП функциональная активность фагоцитов нормализуется или приближается к норме: снижается интенсивность фагоцитоза, генерация АФК фагоцитами снижается, причем функциональный резерв фагоцитов, оцениваемый по показателям индуцированной ХЛ, становится ниже нормы. В условиях применения КГП при ОПН снижается, но не достигает

значений в группе интактных животных активность системы комплемента.

Характер действия КГП может быть связан с гетерогенностью молекулярного строения и присутствием в составе препарата «Орозин» различных фракций КГП [12]. Фракция КГП, содержащая молекулы с «недостроенными» двухантенными углеводными цепями, оказывает провоспалительный эффект, молекулы с трех- и четырехантенными цепями обладают противоположным действием [3]. Таким образом, КГП регулирует активность фагоцитов по принципу отрицательной обратной связи прямым или опосредованным образом. На роль одного из механизмов претендует изменение функции эндотелиоцитов. Необходимо отметить, что в самих лейкоцитах происходит синтез КГП. ИЛ-1бета и ТНФ-альфа при введении их в культуру мононуклеаров через 18–24 часа вызывают экспрессию мРНК, ответственной за синтез КГП. Синтез КГП активированными фагоцитами in situ создает предпосылки для прямого действия КГП.

КГП активно вмешивается в реализацию специфических механизмов защиты организма. Как и в отношении фагоцитов, суммарный результат действия КГП на показатели клеточного и гуморального иммунитета носит модулирующий характер. КГП увеличивает интенсивность реакции ГЗТ, после введения КГП показатели приближались к значениям интактных животных, снижает повышенное количество АОК в селезенке до уровня интактных животных.

Итак, иммунотропная активность КГП проявляется на правах регуляции: препарат стимулирует сниженные или неизменные показатели, но подавляет увеличенные, функционируя в качестве эндогенного иммуномодулятора. Полагаем, что обнаруженные иммунотропные эффекты КГП, в том числе, могут быть опосредованы цитокинами. Boutten A. et al. показали, что КГП в дозе 250 мкг/мл – 500 мкг/мл усиливает синтез ИЛ-1, ИЛ-6 и ТНФ-альфа человеческими моноцитами, но только в присутствии липополисахарида E. Coli. Su S.J. et al. опровергают факт опосредованной стимуляции моноцитов КГП и сообщают о его способности самостоятельно увеличивать продукцию ТНФ-альфа. КГП повышает синтез перитонеальными макрофагами фактора, ингибирующего активность ИЛ-1, что отражает феномен отрицательной обратной связи в регуляции продукции ИЛ-1 клетками. Ранее нами установлено, что КГП повышает продукцию мононуклеарами периферической крови ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, снижает синтез ИЛ-3. Эффекты КГП статистически значимо проявились в диапазоне доз 50–100 % от его физиологического уровня в крови. Таким образом, изменяя концентрацию ключевых цитокинов, КГП может вмешиваться в реализацию врожденных и адаптивных защитных механизмов через регуляцию количества, активацию или подавление функциональной активности иммунокомпетентных и вспомогательных клеток.

**Выводы**

1. При экспериментальной ОПН наблюдается нейтрофильный и лимфоцитарный лейкоцитоз в периферической крови, активация поглотительной и киллинговой способности фагоцитов, активация системы комплемента, подавление клеточного Th1-зависимого и усиление гуморального Th2-зависимого иммунного ответа.

2. Применение при экспериментальной ОПН альфа-1-кислого гликопротеина в суммарной дозе 450 мг/кг оказывает иммунорегуляторный эффект: восстанавливается количественный состав лейкоцитов в периферической крови, снижается фагоцитарная способность лейкоцитов, включая генерацию активных кислородных метаболитов, снижается активность системы комплемента, восстанавливается Th1-зависимый и Th2-зависимый иммунный ответ.

**Список литературы**

1. Лютов А.Г. Получение α1-кислого гликопротеина из отходов производства альбумина / А.Г. Лютов, В.А. Алешкин, С.А. Еникеева и др. // Гематология и трансфузиология. – 1987. – Т. 32, № 5. – С. 58–61.

2. Осиков М.В. Влияние гемодиализа на процессы свободно-радикального окисления у больных хронической почечной недостаточностью / М.В. Осиков, В.Ю. Ахматов, Л.В. Кривохижина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2007. – № 16 (71). – С. 95–97.

3. Осиков М.В. Влияние альфа1-кислого гликопротеина на процессы свободно-радикального окисления при экспериментальной печеночной недостаточности / // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 29–31.

4. Осиков М.В. Гемостазиологические эффекты альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном септическом перитоните / М.В. Осиков, Е.В. Макаров, Л.В. Кривохижина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 8. – С. 143–145.

5. Осиков М.В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 7. – С. 27–30.

6. Осиков М.В. Роль эритропоэтина в коррекции нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9–3. – С. 462–466.

7. Осиков М.В. Эфферентные и антиоксидантные свойства эритропоэтина при хронической почечной

недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, Ю.И. Агеев // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 7–13.

8. Осиков М.В. Влияние эритропоэтина на функциональную активность тромбоцитов / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов, Д.А. Козочкин, М.А. Ильиных // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6; URL: www.science-education.ru/106-7450 (дата обращения: 23.02.2014).

9. Осиков М.В. К механизму иммунотропных эффектов эпидермального фактора роста у больных с термической травмой / М.В. Осиков, А.Г. Лихачева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4 (41). – С. 211–212.

10. Осиков М.В. Эритропоэтин как регулятор экспрессии тромбоцитарных гликопротеинов / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов, Д.А. Козочкин, М.А. Ильиных // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1; URL: www.science-education.ru/107-7731 (дата обращения: 23.02.2014).

11. Осиков М.В. Современные представления о гемостазиологических эффектах эритропоэтина / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5–1. – С. 196–200.

12. Ceciliani F. The acute phase protein α-acid glycoprotein: a model for altered glycosylation during diseases / F. Ceciliani, V. Pocacqua // Curr. Protein. Pept. Sci. – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 91–108.

13. Gstraunthaler G. Glutathione depletion and in vitro lipid peroxidation in mercury or maleate induced acute renal failure / G. Gstraunthaler, W. Pfaller, P. Kotanko // Biochem. Pharmacol. – 1983. – Vol. 32, № 19. – P. 2969–2972.

14. Mahajan S. Phagocytic polymorphonuclear function in patients with progressive uremia and the effect of acute hemodialysis / S. Mahajan, O.P. Kalra, K.T. Asit et al. // Ren. Fail. – 2005. – Vol. 27, № 4. – P. 357–360.

15. Osikov M.V. Effects of α1-acid glycoprotein on hemostasis in experimental septic peritonitis / M.V. Osikov, E.V. Makarov, L.V. Krivokhizhina // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2007. – № 2. – P. 178–180.

## References

1. Ljutov A.G., Aleshkin V.A., Enikeeva S.A. et al. // Gematologija i transfuziologija. – Hematology and transfusiology, 1987, vol. 32, no.5, pp. 58–61.

2. Osikov M.V., Ahmatov V.Ju., Krivohizhina L.V., VestnikJuzhno-Ural'skogogosudarstvennogouniversiteta. Serija: Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskajakul'tura, 2007, vol. 16 (71), pp. 95–97.

3. Osikov M.V. Bjulleten' jeksperimental'nojbiologiiimedi ciny. – Bulletin of experimental biology and medicine, 2007, vol. 144, no.7, pp. 29–31

4. Osikov M.V., Makarov E.V., Krivohizhina L.V. Bjulleten' jeksperimental'nojbiologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine, 2007, vol. 144, no.8, pp. 143–145.

5. Osikov M.V. Bjulleten' jeksperimental'nojbiologiiimedi ciny. – Bulletin of experimental biology and medicine, 2009, vol. 148, no.7, pp. 27–30.

6. Osikov M.V., Grigor'ev T.A. Fundamentalniessledovaniâ – Fundamental research, 2011, no. 9–3, pp. 462–466.

7. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Ageev Ju.I. *Jefferentnaja terapija*. – Efferent therapy, 2011, vol. 17. no. 4, 7–13.

8. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A., Kozochkin D.A., Il'inyh M.A. Sovremennyeproblemynaukiiobrazovanija. – Modern problems of science and education, 2012, vol. 6, p. 195., available at: http://science-education.ru/106-7450/ (accessed 23.02.2014).

9. Osikov M.V., Lihacheva A.G. // Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki, 2012, no.4 (41), pp. 211–212.

10. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A., Kozochkin D.A., Il'inyh M.A. Sovremennyeproblemynaukiiobrazovanija. – Modern problems of science and education, 2013, vol. 1, available at: http://science-education.ru/107-7731/ (accessed 23.02.2014).

11. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A. Fundamentalniessledovaniâ – Fundamental research, 2013, no. 5–1, pp. 196–200.

12. Ceciliani F. The acute phase protein α-acid glycoprotein: a model for altered glycosylation during diseases / F. Ceciliani, V. Pocacqua // Curr. Protein. Pept. Sci. 2007. Vol. 8, no. 1. pp. 91–108.

13. Gstraunthaler, G. Glutathione depletion and in vitro lipid peroxidation in mercury or maleate induced acute renal failure / G. Gstraunthaler, W. Pfaller, P. Kotanko // Biochem. Pharmacol. 1983. Vol. 32, no. 19. pp. 2969–2972.

14. Mahajan S. Phagocytic polymorphonuclear function in patients with progressive uremia and the effect of acute hemodialysis / S. Mahajan, O.P. Kalra, K.T. Asit et al. // Ren. Fail. 2005. Vol. 27, no. 4. pp. 357–360.

15. Osikov, M.V. Effects of α1-acid glycoprotein on hemostasis in experimental septic peritonitis / M.V. Osikov, E.V. Makarov, L.V. Krivokhizhina // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2007. no. 2. pp. 178–180.

**Рецензенты:**

Куренков Е.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск;

Гизингер О.А., д.б.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 618.2-089.163

# ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С АНЕМИЕЙ

**Паенди О.Л., Оразмурадов А.А.**

*ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, e-mail: vrolga@mail.ru*

В статье представлен сравнительный анализ лечения 65 беременных, страдающих анемией, распределенных на две группы: основную и контрольную. В контрольной группе проводилась общепринятая медикаментозная терапия, а пациентки основной группы наряду с этим получали курсы гипербарической оксигенации, 5–7 ежедневных сеансов длительностью 40 минут каждый. Беременные получали по 3 курса ГБО. Первый курс выполнялся в 6–8 нед., второй – в 16–18 нед. и третий – в 22–24 нед. беременности. Выбор данных сроков беременности был обусловлен важнейшими периодами формирования маточно-плацентарной области. Оценка эффективности терапии основывалась на данных лабораторных методов, допплерометрии и кардиотокографии до лечения и после его завершения, а также морфологического исследования плаценты. Показано, что применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении беременных с анемией способствует снижению осложнений беременности, родов, перинатальной заболеваемости, смертности и улучшению перинатальных исходов.

**Ключевые слова: анемия, гипербарическая оксигенация**

# HYPERBARIC OXYGENATION IN THE COMPLEX TREATMENT WOMEN WITH ANEMIA

**Paendi O.L., Orazmuradov A.A.**

*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: vrolga@mail.ru*

The comparative analysis of the treatment of 65 pregnant women suffering from anemia, divided into two groups: the main and a checking one is given in this article. The conventional medical therapy was performed in the checking group and patients of the main group along with that medical therapy received courses of hyperbaric oxygenation 5–7 daily sessions of duration 40 minutes each. Pregnant women received 3 courses GBO. The first course was performed during 6–8 weeks, the second one during 16–18 weeks and the third course during 22–24 weeks of pregnancy. The choice of given terms of pregnancy was conditioned by important periods of forming uterine- placental area. Evaluation of treatment efficiency was based on data from laboratory methods, Doppler and cardiotocography before treatment and after its completion, as well as morphological research of placenta. It is proved that the use of hyperbaric oxygen therapy in the complex treatment of pregnant women with anemia contributes to reduction of pregnancy, labor, perinatal morbidity, mortality complications and improvement of perinatal outcomes.

**Keywords: anemia, hyperbaric oxygenation**

Анемия и беременность – одна из актуальнейших проблем современного акушерства. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению данного заболевания, к настоящему времени тенденции к снижению его частоты не отмечено [1]. Анемия весьма резистентна к любым современным методам лечения, а по числу вызываемых ею осложнений не может сравниться ни с одним экстрагенитальным заболеванием. По данным ВОЗ, частота железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных в разных странах колеблется от 21 до 80%. [5]. Анемия беременных как кислороддефицитное состояние является как бы клинической моделью для изучения различных аспектов действия гипоксии на организм матери и плода [4]. Задолго до беременности анемия приводит к ангиопатии сосудов матки, что обуславливает реализацию плацентарной недостаточности во время беременности у этих женщин [3].

**Цель исследования** – определение эффективности гипербарической оксигенации (ГБО) в лечении анемии и профилактики перинатальных осложнений у беременных.

## Материалы и методы исследования

В рамках исследования проведен анализ 65 беременных с анемией, которые находились на стационарном лечении в родильном отделении ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана» г. Москвы. Основную группу составили 40 пациенток с анемией II степени тяжести (средний уровень Hb составил 86,5 ± 1,5 г/л, количество эритроцитов $2{,}8 \cdot 10^{12}$/л), которые помимо стандартного лечения анемии, получали сеансы ГБО. Контрольную группу составили 25 беременных с анемией, которые получали только стандартное лечение. Критерием включения послужило наличие анемии, предшествующей данной беременности, подтвержденное терапевтом, при наличии двух и более сопутствующих экстрагенитальных заболеваний выбор основного заболевания определялся его тяжестью. Критерием исключения явились относительные и абсолютные противопоказания к применению ГБО (эпилепсию в анамнезе, гипогликемические, кетоацидотические комы и комы неясного генеза в анамнезе, наличие полостей (каверны, абсцессы) в легких, тяжелые формы гипертонической болезни и др.). Беременным основной группы в комплекс терапии были включены сеансы ГБО, заключавшиеся в воздействии на организм избыточного атмосферного давления в 1,3–1,5 атм. в условиях барокамеры. Использовался одноместный барокомплекс гипергипобарический лечебный БЛКС-307-Хруничев, оснащенный кондици-

онером 54–58 А и предназначенный для проведения сеансов в условиях повышенного давления кислорода. Режим работы – одна избыточная атмосфера [2]. Курсы ГБО включали 5–7 ежедневных сеансов длительностью 40 минут каждый. Беременные получали по 3 курса ГБО. Первый курс выполнялся в 6–8 нед., второй – в 16–18 нед. и третий – в 22–24 нед. беременности. Выбор данных сроков беременности был обусловлен важнейшими периодами формирования маточно-плацентарной области. Так как наиболее ранним сроком терапевтического воздействия на кровоток в маточно-плацентарной области с целью коррекции его нарушений можно считать 7–8 и 16–18 нед. гестации, до момента окончания первой и второй волн инвазии цитотрофобласта. При назначении сеансов ГБО беременным женщинам принимались во внимание абсолютные и относительные противопоказания. Оценка эффективности терапии основывалась на данных показателей гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, уровня железа в сыворотке крови, железосвязывающую способность до лечения и после его завершения. Из методов исследований проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) плода, кардиотокографию (КТГ) плода. Ежедневно всем пациенткам в процессе лечения в акушерском стационаре проводили фетомониторинг. Полученные данные заносили в специально разработанную карту. После родов проводили морфологическое исследование плаценты в соответствии с приказом № 323-ФЗ от 21.11.2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Оценку состояния новорожденного проводили по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни. По историям новорожденных анализировали течение раннего неонатального периода. Для оценки степени поражения ЦНС ребенка проводили клиническую оценку неврологического статуса.

Полученные данные были обработаны с помощью прикладных компьютерных программ STATISTIKA (Release 6,0). Стандартная обработка выборок включала подсчет значений средних арифметических величин и ошибок средних. Различия между сравниваемыми группами рассчитывали по t-критерию Стьюдента. Уровень значимости устанавливался равным 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток составил 27,5 ± 5,3 года. При объективной оценке телосложения было выявлено, что средняя масса тела пациенток составляла 65,6 ± 9,2 кг, средний рост в обеих группах – 165,9 ± 6,2 см ($p < 0,05$). В ходе изучения паритета было установлено, что в обеих группах преобладали первородящие: их доля составляла 68,1 %, в то время как повторнородящими были 31,9 % исследуемых.

При анализе экстрагенитальных заболеваний, помимо анемии, болезни сердечнососудистой системы диагностированы у 2 (8,4 %) пациенток основной группы и 5 (12,5 %) пациенток контрольной группы. Болезни органов дыхания (хронический ларинготрахеит, хронический бронхит) имели место у 4 (18,7 %) обследованных основной группы и 3 (9,4 %) пациенток контрольной группы. В основной группе заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит, хронический панкреатит) были диагностированы у 12 (35,4 %) пациенток, а в группе контроля данные заболевания были отмечены у 7 (15,9 %) пациенток. Заболевания мочевыделительной системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит) встречались у 16 (49 %) пациенток основной группы и у 19 (40,9 %) пациенток контрольной группы.

Гинекологические заболевания были зафиксированы у 36 (47,9 %) пациенток в обеих группах, причем преобладали воспалительные заболевания придатков – они отмечались у 18 (54,1 %) пациенток основной группы и у 21 (45,9 %) обследуемых контрольной группы.

При изучении течения беременности было установлено, что угроза прерывания беременности достоверно ($p < 0,05$) чаще встречалась в контрольной группе: она наблюдалась у 16 (35,1 %) пациенток контрольной группы и у 10 (29,1 %) беременных, получавших ГБО. В контрольной группе течение беременности осложнилось гестозом у 13 (30,8 %) исследуемых, в то время как у пациенток, получавших курсы ГБО, гестоз был диагностирован у 3 (11,5 %). Роды через естественные родовые пути произошли у 83,9 % женщин основной и у 68,0 % женщин контрольной группы. При изучении осложнений родов было установлено, что в подавляющем большинстве случаев диагностировалось преждевременное излитие околоплодных вод; при этом у пациенток контрольной группы данное осложнение встречалось достоверно ($p < 0,05$) чаще: у 9 (19,2 %) пациенток против 4 (6,1 %) пациенток – в основной группе.

Кесареву сечению в экстренном порядке подверглись 10 пациенток (16,1 % от общего числа оперированных), в том числе из основной группы 3 (19,9 %), контрольной группы 7 (33,4 %). В контрольной группе у 4 (15,4 %) пациенток показанием послужила декомпенсация плацентарной недостаточности, у 2 (4,5 %) пациенток роды осложнились первичной слабостью родовой деятельности, у 1 (0,4 %) клинический узкий таз. В основной группе у 3 (19,4 %) пациенток основанием к экстренному родоразрешению путем операции кесарева сечения стала декомпенсация плацентарной недостаточности. У 2 пациенток (18,3 % от общего числа оперированных) основной группы и у 4 пациенток (23,3 % от общего числа оперированных) контрольной группы кесарево сечение выполнялось в плановом порядке (миопия высокой степени, ретинопатия, неполноценный рубец на матке после

кесарева сечения, относительно крупные размеры плода при тазовом предлежании).

Проведение ГБО положительно повлияло на клиническое течение беременности. Об этом свидетельствует быстрая нормализация общего состояния, исчезновение гипертонуса миометрия у беременных с угрозой прерывания беременности. На фоне лечения у исследуемых пациенток обеих групп происходило повышение уровня гемоглобина. При этом в случаях применения ГБО данное повышение было более выраженным. Если до проведения курсов ГБО уровень гемоглобина в основной группе составлял в среднем составил 86,5 ± 1,5 г/л, то после получения полного курса ГБО – 110,5 ± 1,5 г/л. У пациенток же, получавших терапию без ГБО, показатели гемоглобина на протяжении всей беременности существенно не различались и в среднем составляли 9,0 ± 1,3 ммоль/л. На фоне лечения с применением ГБО происходило существенное повышение количества эритроцитов – на $0{,}12 \cdot 10^{12}$/л ($p < 0{,}05$), тромбоцитов – на $9{,}5 \cdot 10$ 9 л ($p < 0{,}05$), уровня белка – на 3,09 г/л ($p < 0{,}01$) в крови по отношению к показателям в группе со стандартным лечением.

После проведения курсов ГБО у исследуемых пациенток было отмечено значительное улучшение данных допплерометрии. Показатели маточно- и фетоплацентарного кровотока повысились на 33 %, тогда как у пациенток, получавших традиционную терапию, – только на 18 %. При применении ГБО происходило улучшение параметров кардиотокографии: увеличивалась амплитуда осцилляций, повышалось количество акцелераций и происходило исчезновение децелераций.

При исследовании последов в основной группе 52,0 % последов соответствовали сроку гестации, во второй группе лишь в 22,5 %. Инволютивно-дистрофические изменения, стеноз опорных ворсин, воспалительные изменения достоверно чаще встречали в последах у пациенток контрольной группы. Наибольшая частота удовлетворительных компенсаторных реакций отмечена в последах у пациенток основной группы – в 66,4 ± 3,5 % и в 46,2 ± 5,8 % последов контрольной группы ($p < 0{,}01$),

После проведенных сеансов ГБО произошло улучшение компенсаторно-защитных возможностей плода и новорожденного, это отразилось в более высокой оценке по шкале Апгар. У новорожденных от матерей, получавших традиционную терапию, оценка по шкале Апгар составляла на первой минуте жизни 7,3 ± 1,4 балла, на пятой минуте 7,7 ± 1,2 балла; у новорожденных от матерей, получавших курсы ГБО, – на первой минуте жизни 7,8 ± 0,6 балла, на пятой минуте 8,5 ± 0,7 балла ($p < 0{,}05$). Частота асфиксии новорожденных в основной группе (1,3 %) была достоверно ниже, чем в группе контроля (5,3 %).

## Заключение

Включение ГБО в комплекс лечебно-профилактических мероприятий у беременных с анемией в ранние сроки гестации способствует достоверному стойкому повышению уровня гемоглобина, эритроцитов, белка в крови. Применение ГБО у беременных с анемией способствует достоверному снижению осложнений беременности, позволяет значительно улучшить состояние новорожденных, уменьшая перинатальную заболеваемость и смертность.

Таким образом, полученные результаты исследований показывают, что применение ГБО в комплексном лечении беременных с анемией может иметь место в медицинской практике, как для лечения анемии на протяжении всей беременности, так и для профилактики развития осложнений беременности и родов.

## Список литературы

1. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. – М., 2009.
2. Байдин С.А., Граменицкий А.Б., Рубинчик Б.А. Руководство по гипербарической медицине // Медицина. – 2008. – С. 140–161.
3. Давыдкин Н.Ф., Денисова О.И., Артюх Ю.А. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении хронической плацентарной недостаточности // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 5. – С. 65–67.
4. Паенди О.Л., Оразмурадов А.А., Князев С.А., Апресян С.В. Особенности течения беременности при некоторых экстрагенитальных заболеваниях (анемия, пиелонефрит, артериальная гипертензия) // Вестник РУДН. 2012. – № 5. – С. 515–524.
5. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности. – 2-е изд., испр. и доп. – 2009. – С. 307–309.

## References

1. Apresyan S.V. Pregnancy and childbirth in extragenital diseases. M., 2009.
2. Baidina S.A. Gramenitskiy AB, Rubinchik B.A. Guidelines for hyperbaric medicine Meditsina. 2008. AS-140-161.
3. Davydkin N.F., Denisov O., Artyukh Y.A. The use of hyperbaric oxygen therapy in treatment of chronic placental insufficiency // Journal of Rehabilitation Medicine. 2010. no. 5. pp. 65–67.
4. Paendi O.L., Orazmuradov A.A., Knyazev S.A., Apresyan S.V. The course of pregnancy in certain extragenital diseases (anemia, pyelonephritis, hypertension) // Bulletin PFUR. 2012. no. 5. pp. 515–524.
5. Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A. Early pregnancy (published 2nd, rev. And add.), 2009. pp. 307–309.

**Рецензенты:**

Старцева Н.М., д.м.н., заведующая отделением патологии беременных родильного отделения, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения, г. Москва;

Петрова В.Д., д.м.н., заведующая отделением гинекологии, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 12» Департамента здравоохранения, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 614.253.52: 331.108:316:001.8(045)

# СИСТЕМА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ В ПРЕДСТАВЛЕНИЯХ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА (НА МАТЕРИАЛАХ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА)

**Порох Л.И.**

*ГБУЗ «Волгоградский областной онкологический диспансер № 2», Камышин, e-mail: porochludmila2008@rambler.ru*

Проведено социологическое исследование представлений среднего медицинского персонала о существующей системе повышения квалификации, значимых для ее оптимизации. Результаты исследования свидетельствуют о формальном характере работы системы повышения квалификации, ее оторванности от насущных потребностей практического здравоохранения, трансляции в ее рамках устаревших знаний. Авторы приходят к выводу, что причина «старения» знаний, транслируемых на курсах повышения квалификации, является системной. Центры повышения квалификации выпадают из современного информационного научного пространства. Необходима целенаправленная политика по формированию информационного пространства центров повышения квалификации, позволяющая интегрировать их в общее пространство науки. Полученные данные демонстрируют готовность среднего медицинского персонала к использованию Интернет-технологий в дополнительном образовании. Дистанционные формы позволят сделать повышение квалификации более гибким, отказаться от пятилетнего цикла в пользу непрерывного образования, перевести его на модульную форму, повысить рентабельность, приблизить повышение квалификации к медицинским работникам отдаленных районов. Активизацию когнитивного интереса слушателей можно обеспечить через индивидуализацию программ повышения квалификации. Рекомендуемые меры обеспечат оптимизацию функционирования системы повышения квалификации среднего медицинского персонала.

**Ключевые слова: повышение квалификации среднего медицинского персонала, постдипломное образование, средний медицинский персонал**

# THE SYSTEM OF PROFESSIONAL SKILL IMPROVEMENT IN REPRESENTATIONS OF NURSES (BASED ON THE MATERIALS OF SOCIOLOGICAL ANALYSIS)

**Porokh L.I.**

*Vollgograd Regional Oncological Clinic, Kamishin, e-mail: porochludmila2008@rambler.ru*

The sociological research devoted to representations of nurses on the problem of existing system of professional skill improvement which is significant for its optimization has been carried out. The findings pointed out formal character of professional skill improvement system, its isolation from immediate needs of practical health service, translation of outdated knowledge within this system. The authors conclude that the causes of knowledge outdating that are still translating within courses of professional skill improvement have a systemic character. Training centers drop out from the modern scientific informational space. It requires deliberate policy to form informational space for centers of professional skill improvement, allowing integrating them into a common space of science. The received data demonstrate willingness of nurses to use Internet technologies in additional education. Distant forms can make training more flexible, escaping from a five-year cycle in favor of continuous education, shifting it to a modular form, increasing its profitability, bringing it closer to medical staff of remote areas. Intensification of cognitive interest among participants of training courses could be provided by means of individualization of training programs. Recommended measures will optimize the performance of system of professional skill improvement for nursing staff.

**Kewords: professional skill improvement of nursing staff, post-diploma education, nursing staff**

Медицинские работники в начале своей трудовой деятельности опираются на знания, полученные в ВУЗах или учреждениях среднего профессионального образования. Однако развитие современных науки и техники не знает остановок, однажды полученные базовые знания неизбежно устаревают, что означает неизбежность расширения и углубления теоретической и практической подготовки медицинских работников в ходе всего срока профессиональной деятельности. Указанные изменения являются задачами постдипломного образования или курсов повышения квалификации – обучения, обусловленного изменением характера и содержания труда специалистов на занимаемой должности, моральным старением знаний [10].

Система повышения квалификации медицинских работников среднего звена сформировалась в советский период истории нашего государства. Социально-экономические и политические преобразования в 1990-х гг. выдвинули новые требования к кадровой политике в отрасли здравоохранения. Система повышения квалификации не оказалась исключением, новые подходы к организации и методическому обеспечению ее деятельности формируются на протяжении последних десятилетий. Уже в 1995 г. в последипломную подготовку был заложен принцип непрерывности образования. Он был одобрен и утвержден постановлением Правительства РФ от 29.07.95 № 770 «О совершенствовании системы

профессиональной подготовки медицинских и фармацевтических кадров», согласно которому последипломное образование должно стать переходом от конструкции «образование на всю жизнь» к конструкции «образование через всю жизнь». Однако инерционная сила старых институциональных форм оказалась весьма существенной, поддерживая жизнеспособность старой модели, основанной на пятилетнем цикле.

Между тем модернизация системы повышения квалификации медицинских работников среднего звена становится все более актуальной. Проблема кадрового обеспечения в современных условиях стала решающим фактором успешной реализации Концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации (1997–2005 гг.), а затем – Концепции развития здравоохранения до 2020 г. В основу реформирования здравоохранения было положено принятие действенных мер к формированию такой кадровой политики, которая с учетом происходящих в стране и отрасли преобразований позволила бы не только сохранить имеющийся кадровый потенциал, но и качественно его изменить, адаптировать к новым условиям социально-экономического развития страны. Как справедливо отмечает Б.В. Левахин, совершенствование профессиональной подготовки специалистов со средним медицинским образованием является одним из приоритетных направлений в реализации намеченных реформ здравоохранения [6].

На сегодняшний день система дополнительного последипломного образования в здравоохранении востребована как никогда. Инновационный характер намеченных преобразований, безусловно, требует серьезных изменений в ее работе [3]. Важно понимать, что в целом ее эффективность зависит от многих факторов, одним из них является отношение самих слушателей к курсам повышения квалификации или характер рефлексивной деятельности, выражающей содержание отношения субъекта к осуществляемой им практической активности [4].

**Цель исследования** – изучение представлений среднего медицинского персонала о существующей системе повышения квалификации, значимых для ее оптимизации.

## Материал и методы исследования

Мы провели исследование отношения к существующей практике повышения квалификации среднего медицинского персонала среди студентов заочной формы обучения института высшего сестринского образования СГМУ им. В.И. Разумовского (2013 г.). Исследование проводилось методом анкетного опроса, в котором приняли участие 198 работников среднего медицинского звена. Результаты были обработаны с помощью программы SPSS for Widows версия 11.0.1.

## Результаты исследования и их обсуждение

В структуре опрошенных преобладают специалисты, работающие в должности палатной медицинской сестры (63%), участковой медицинской сестры (17%) и фельдшера (10%). Подавляющее большинство опрошенных имеет среднее специальное образование (86%). Средний стаж работы – 15,9 лет. 30% не имеют квалификационной категории, 25% имеют высшую категорию, 19% – вторую категорию, 15% – первую, 1% четвертую высшую. 58% опрошенных считают свой уровень профессиональной подготовки средним, 37% оценивают его как высокий. Показательно, что оценка руководителями сестринской службы уровня профессиональной подготовки опрошенных близка к самооценке: 46% руководителей оценивают его как средний, 40% – как высокий.

Результаты исследования свидетельствуют о формальном характере работы системы повышения квалификации, ее оторванности от насущных потребностей практического здравоохранения. Только 10% респондентов проходят курсы повышения квалификации по мере необходимости, 80% делают это раз в 5 лет, в соответствии с планами повышения квалификации. При этом для 70% респондентов основной целью повышения квалификации является получение сертификата и, соответственно, квалификационной категории. Новые знания как цель повышения квалификации указали менее половины респондентов (44%). Производственная необходимость определила цель повышения квалификации для 38% опрошенных. Формальный характер повышения квалификации сказывается и в том, что для респондентов оно выступает инструментом поддержания профессионального статуса. 44% респондентов отметили, что повышение квалификации повысило их профессиональный уровень, при этом только 14% оно позволило повысить заработную плату, 3% – сменить место работы, 2% – осуществить карьерный рост. Очевидно, что лифтом социальной мобильности повышение квалификации для среднего медицинского персонала не является.

Сегодня в связи с реформированием здравоохранения и сестринского дела и в соответствии с основными положениями концепции развития сестринского дела основными путями совершенствования системы последипломной подготовки специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием являются:

а) перманентность повышения квалификации медицинских сестер с использованием

всего многообразия форм и методов непрерывного последипломного образования;

б) использование элементов накопительной системы последипломного образования при подготовке данной категории специалистов. Данное направление предполагает дополнительные циклы тематического усовершенствования по актуальным вопросам сестринского дела, очно-заочные и выездные циклы, использование элементов дистанционного обучения в образовательном процессе;

в) организация постоянно действующих семинаров и школ для медицинских сестер на базе центров повышения квалификации и на страницах периодических местных или центральных медицинских печатных изданий, интеграция в практическую деятельность медицинских сестер необходимого объема новых знаний;

г) диверсификация последипломного образования путем использования индивидуальных обучающих программ, ориентированных на конкретные образовательные потребности слушателей с учетом их практического опыта и уровня подготовки, возраста, квалификации [2, 3]. Однако, несмотря на все меры государственной политики, приходится констатировать, что в современных условиях реформирования здравоохранения, в период бурно развивающихся новых медицинских технологий существующая система дополнительного профессионального образования уже не отвечает запросам заказчиков образовательных услуг – как работодателей, так и практикующих специалистов. Более того, можно говорить о кризисе системы дополнительного профессионального образования средних медицинских работников.

Главная задача повышения квалификации – предоставление специалисту новых научных и практических знаний, сформированных за период, истекший с момента получения им диплома или прохождения последнего повышения квалификации). Полученные на курсах повышения квалификации знания актуальны и новы для 37% опрошенных, 40% респондентов считают получаемые знания устаревшими. Как видим, новизна знаний, «повышающих» квалификацию, весьма сомнительна.

Респондентом было предложено оценить уровень подготовки преподавателей, работающих на курсах повышения квалификации. 41% опрошенных считают, что преподаватели излагают материал на занятиях доступно, интересно; 25% респондентов отметили, что преподаватели используют современные технологии. Вместе с тем 22% респондентов считают, что преподаватели используют старый материал, 7% отметили, что занятия проводятся неинтересно, 3% полагают, что предлагаемый на занятиях материал воспринимается трудно.

Полагаем, что «старение» знаний, транслируемых на курсах повышения квалификации, объясняется системной причиной – центры повышения квалификации выпадают из современного информационного научного пространства. Традиционные образовательные формы ориентированы на работу слушателей курсов с учебниками, имеющими длительный цикл издательской подготовки (в среднем около 5 лет). При этом основной массив новых научных данных концентрируется, как известно, в научной периодике. В условиях общего кризиса культуры печатной книги странно ожидать, что преподаватели и слушатели центров повышения квалификации смогут оказаться исключением.

Необходима целенаправленная политика по формированию информационного пространства центров повышения квалификации, позволяющая интегрировать их в общее пространство науки и профессиональное пространство медицины, тем самым концентрировать и координировать инновационные проекты в сестринском деле, которые, реализуясь в фактическом здравоохранении, станут важнейшим условием повышения качества медицинской помощи.

Общая информатизация здравоохранения сталкивается с серьезными противоречиями, тем не менее медицинские профессии среднего звена не должны оставаться на ее обочине. 56% опрошенных для самообразования используют Интернет-издания, тогда как справочники и медицинские издания – 38 и 21% соответственно. Это свидетельствует о широком распространении Интернет-культуры среди медицинских работников среднего звена и тем самым об их готовности к использованию Интернет-технологий в дополнительном образовании. Исследователи отмечают закономерность постепенного включения в Интернет-коммуникацию представителей второго и третьего возрастов [8], профессии, осваивающие Интернет-технологии, катализируют этот процесс. Общая логика сетевой революции должна найти своевременное отражение в соответствующей правовой политике государства [6, 7].

При содержательной оценке программ повышения квалификации наиболее проблемным является блок практических занятий, посвященных отработке техники манипуляций на курсах повышения квалификации. С одной стороны, новые инвазивные технологии предполагают выработку

соответствующих навыков в рамках повышения квалификации. С другой стороны, их применение имеет «точечный» характер, поскольку практикуются они в условиях специализированных центров и отделений. Эту ситуацию и демонстрируют ответы респондентов: 42% считают, что им не нужны занятия по отработке техники манипуляций, поскольку они обладают достаточным уровнем практической подготовки, 28% хотели бы больше практических занятий, 18% считают, что им необходима отработка практических навыков. Проблемным является и характер практических занятий данного блока. Только 23% считают, что техника манипуляций отрабатывается на курсах повышения квалификации в достаточной степени. 41% вынуждены заниматься самообразованием, а 21% – обращаться к опытным наставникам. Полагаем, что в данном случае требуется диверсификация этого блока программы, устранение из него стереотипного материала и включение элементов, связанных с новым оборудованием и технологиями.

Система повышения квалификации среднего медицинского персонала требует массового внедрения технологий дистанционного обучения. Технологии дополнительного образования осваиваются в нашей стране несколько десятилетий, но, к сожалению, в рамках этого направления преобладает обеспечение Интернет-доступа к текстовым и интерактивным материалам с минимумом интерактивного взаимодействия. При этом современные информационные технологии (интерактивные доски, оборудование для создания видео-лекций, программное обеспечение для организации дистанционного обучения и электронной библиотеки, документооборота и видеонаблюдения, специальные обучающие программы, новые фантомы, компьютеризированные муляжи) позволяют использовать видео-занятия и телеконференции, обеспечивать как синхронное взаимодействие тьютора и обучающегося, так и их асинхронное, разнесенное во времени взаимодействие.

Респондентам был задан вопрос, направленный на выявление тематических предпочтений в рамках существующей программы повышения квалификации. Наиболее значимыми оказались темы санэпидрежима (66%), медицинской этики и деонтологии (51%), правовой ответственности медработника (44%), тогда как теория сестринского дела, психология, клинические дисциплины, менеджмент и компьютерные технологии оказались менее востребованными (31; 39; 35; 21; 21% соответственно).

Представляется, что когнитивный интерес слушателей должен учитываться в ходе повышения квалификации. Это достижимо через индивидуализацию учебных программ, составление индивидуального профиля программы повышения квалификации на каждого медицинского работника среднего звена (на основе компьютерных баз данных).

Дистанционные формы позволяют сделать повышение квалификации более гибким, перевести его на модульную форму, повысить рентабельность, приблизить повышение квалификации к медицинским работникам отдаленных районов. Сложившаяся система повышения квалификации слишком громоздка и далека от реальной передовой практики среднего персонала, дистанционное обучение может приблизить ее к реалиям высокотехнологичных практик, не отрывая специалистов от работы, развивая тактику «малых форм», позволяющих систематически обновлять профессиональные знания и навыки в более короткие, чем привычный пятилетний период, сроки. Сегодня дистанционное образование в различных формах для повышения квалификации среднего медицинского образования используют «Училище повышения квалификации» при ЦМСЧ № 122, ГОУ ДПО г. Санкт-Петербург, «Пермский краевой Центр повышения квалификации работников здравоохранения», ОГОУ «Томский базовый медицинский колледж», Первый Московский гос. мед. университет им. И.М. Сеченова, Казанский медицинский колледж и другие медицинские колледжи и училища страны.

Однако важно понимать, что производство дистанционных образовательных продуктов – весьма трудоемкий процесс, предъявляющий повышенные требования к преподавательскому составу. Нам представляется оправданным создание единого информационного пространства, в котором могли бы быть размещены на единой web-платформе с интегрированным поисковым аппаратом разработанные отечественными колледжами и училищами дистанционные курсы для обеспечения доступа. Это позволило бы образовательным учреждениям обмениваться разработками и осуществлять коллективные проекты. Кроме того, целесообразным было бы создание специализированных грантов, нацеленных на привлечение к разработке мультимедийных курсов для программ повышения квалификации среднего медицинского персонала ведущих медицинских учреждений и медицинских вузов страны.

Показательны ответы респондентов на вопрос об организационных формах занятий. 57% предпочитают групповые

дискуссии, 31 % – работу в парах и группах, 30 % – просмотр учебных фильмов о работе сестринских служб и организации сестринского процесса, 30 % – лекции. Такие формы, как тестирование, подготовка письменной работы, доклад о результатах, достигнутых на своем рабочем месте за период между курсами, оказались менее популярными (17; 3 и 2 % соответственно). Думается, что своевременной была бы попытка интегрировать групповые формы занятий в практику дистанционного образования, пока осуществляемом в моно-режиме.

## Выводы

Таким образом, представления среднего медицинского персонала демонстрируют назревшую потребность в оптимизации и модернизации существующей системы повышения квалификации, ее интеграции в коммуникационное пространство науки и оснащении современными технологиями пространства дистанционного обучения. В результате учебные заведения, занимающиеся повышением квалификации сестринского персонала, смогут выполнять миссию научно-методологических центров профессионализации

## Список литературы

1. Андриянова Е.А., Гришечкина Н.В. Проблемы формирования системы электронного здравоохранения в России // Здравоохранение РФ. – 2012. – № 6. – С. 27–30.

2. Бахтина И.С. Найти выход из кризиса // Сестринское дело. – 2006. – № 1;2. – С. 28–29; 30–32.

3. Бахтина И.С. Новые подходы к организации непрерывного обучения медицинских сестер. // Главная медицинская сестра. – 2006. – № 4. – С. 23–30.

4. Концепция института повышения квалификации как центра развития образовательных практик. Минск: ИПК. 1995. URL: http://charko.narod.ru/tekst/konc/ipk.htm (Дата обращения 12 декабря 2014).

5. Левахин Б.В. Проблемы и перспективы повышения квалификации работников со средним медицинским и фармацевтическим образованием // Главная медицинская сестра – 2006. – № 12. – С. 119–125.

6. Тихонова С.В. Логика современной коммуникационной революции // Гуманитарные и социально-экономические науки. – 2007. – № 1. – С. 58–60.

7. Тихонова С.В. Теоретические основы коммуникационной правовой политики в Интернете // Философия права. – 2013. – № 3 (58). – С. 97–100.

8. Чернышкова Е.В., Андриянова Е.А. Активный образ жизни в пожилом возрасте: медико-социальные стратегии, риски, практики. – Саратов, 2012.

9. Экономика и социология труда: учебник для вузов / под ред. В.В. Адамчук, О.В. Ромашова, М.Е. Сорокиной. – М.: ЮНИТИ, 1999. – С. 238.

## References

1. Andrijanova E.A., Grishechkina N.V. Problemy formirovanija sistemy jelektronnogo zdravoohranenija v Rossii // Zdravoohranenie RF. 2012, no. 6. pp. 27–30.

2. Bahtina I.S. Najti vyhod iz krizisa // Sestrinskoe delo. 2006, no. 1;2. pp. 28–29; 30–32.

3. Bahtina I.S. Novye podhody k organizacii nepreryvnogo obuchenija medicinskih sester. // Glavnaja medicinskaja sestra. 2006, no. 4. pp. 23–30.

4. Koncepcija instituta povyshenija kvalifikacii kak centra razvitija obrazovatel'nyh praktik. Minsk: IPK. 1995. URL: http://charko.narod.ru/tekst/konc/ipk.htm (Data obrashhenija 12 dekabrja 2014).

5. Levahin B.V. Problemy i perspektivy povyshenija kvalifikacii rabotnikov so srednim medicinskim i farmacevticheskim obrazovaniem // Glavnaja medicinskaja sestra 2006, no. 12. pp. 119–125.

6. Tihonova S.V. Logika sovremennoj kommunikacionnoj revoljucii // Gumanitarnye i social'no-jekonomicheskie nauki. 2007, no. 1. pp. 58–60.

7. Tihonova S.V. Teoreticheskie osnovy kommunikacionnoj pravovoj politiki v Internete // Filosofija prava. 2013, no. 3 (58). pp. 97–100.

8. Chernyshkova E.V., Andrijanova E.A. Aktivnyj obraz zhizni v pozhilom vozraste: mediko-social'nye strategii, riski, praktiki. Saratov, 2012.

9. Jekonomika i sociologija truda: Uchebnik dlja vuzov / Pod red. V.V. Adamchuk, O.V. Romashova, M.E. Sorokinoj. M.: JuNITI, 1999. pp. 238.

**Рецензенты:**

Масляков В.В., д.м.н., профессор, проректор по научной работе и связям с общественностью, заведующий кафедрой клинической медицины, НОУ ВПО «Саратовский медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Саратов;

Громов М.С., д.м.н., профессор, генеральный директор ООО «Частная клиника № 1», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 611.77:612.42:616

# РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЭПИТЕЛИЕВ

**[1,2]Рева И.В., [1]Рева Г.В., [2]Ямамото Т., [1]Можилевская Е.С., [1]Даниленко М.В., [1]Новиков А.С., [1]Толмачёв В.Е., [1]Калинин О.Б., [1]Перерва О.В., [1]Маломан Н.В., [1]Гиря О.В., [1]Разумов П.А., [1]Грахова Н.В.**

[1]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru*;
[2]*Международный Медицинский Научный и Образовательный Центр, Ниигата, Япония, e-mail: avers2@yandex.ru*

Изучена пролиферативная активность покровных эпителиоцитов слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, выделительной системы, эпидермиса кожи, роговицы глаза. Установлено, что при физиологической регенерации эпителиальных пластинок в регуляции пролиферативной активности эпителиоцитов принимают участие эффекторные иммуноциты CD4, CD8, CD68, CD163, CD204, которые являются не только источниками факторов роста, но и осуществляют контроль за удалением повреждённых клеток. Выявлена динамика количества иммуноцитов как в возрастном аспекте, так и при репаративной регенерации на фоне микробной контаминации различной этиологии, при повреждении в результате термотравмы, а также при малигнизации. Представлены особенности репаративной регенерации покровных эпителиальных пластов слизистых оболочек различных систем органов человека и эпидермиса кожи в зависимости от локализации. Проведён количественный анализ иммуноцитов эпителиальных пластинок в зависимости от генома инфекционных патогенов. Установлена роль иммуноцитов в запуске апоптоза и малигнизации кератиноцитов.

**Ключевые слова: канцерогенез, папилломавирус, HPV, концепции онкогенеза, иммуноциты, стволовые клетки, дендритные клетки, клетки Лангерганса, антигенпредставление, Hb pylori, апоптоз, кожа, слизистые оболочки, ожог, репаративная регенерация**

# REGULATION OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF EPITHELIAL CELLS

**[1,2]Reva I.V., [1]Reva G.V., [2]Yamamoto T., [1]Mojilevskaya E.S., [1]Danilenko M.V., [1]Novikov A.S., [1]Tolmachev V.E., [1]Kalinin O.B., [1]Pererva O.V., [1]Maloman N.V., [1]Girya O.V., [1]Razumov P.A., [1]Grachova N.V.**

[1]*Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;*
[2]*International Medical Research Center (IMERC), Niigata, Japan, e-mail: avers2@yandex.ru*

Investigated proliferative activity of integumentary epithelial cells mucous membranes of the gastrointestinal, respiratory, excretory system, the epidermis of the skin, cornea of the eye. It is established that the physiological regeneration of epithelial proliferative activity in the regulation of epithelial cells involved effector CD4, CD8 immunocity, CD68, CD163, CD204, which are not only sources of growth factors, and exercise control over the disposal of damaged cells.Dynamics of immune cells in the age aspect and reparative regeneration in microbial contamination of different etiology, damaged as a result of burns, and malignancy. The features of reparative regeneration of epithelial layers of the mucosal surface of the various systems of organs and epidermis the skin depending on the location. A quantitative analysis of the immune cells of epithelial plates depending on the genome of infectious pathogens. It was showed role of immune cells in triggering apoptosis and malignancy of keratinocytes.

**Keywords: carcinogenesis, papillomavirus, HPV, concepts of carcinogenesis, immunocytes, stem cells, dendritic cells, Langerhans cells, antigen preventatives cells, Hb pylori, apoptosis, the skin, the mucous membranes, burn, reparative regeneration**

Покровные эпителиальные пласты различных систем органов человека подвергаются высокой антигенной нагрузке [11]. В первую очередь вредным влияниям подвергаются кератиноциты, и от их функциональной лабильности зависит уровень резистентности организма к повреждающим агентам [3]. Тем не менее в настоящее время практически отсутствуют данные об изменениях клеточного состава эпителиальных пластов эпидермиса кожи и слизистых оболочек не только в условиях репаративной регенерации, но также и при физиологической регенерации [1, 9]. Данные о возрастных особенностях иммунного гомеостаза и барьерных свойствах покровных эпителиев, несмотря на многочисленные исследования, пока не являются достаточными, чтобы управлять процессами заживления ткани с восстановлением её функции [5, 13]. Образование грубых и даже келоидных рубцов, сопровождающих гиперрегенерацию, трофических язв, образующихся на фоне гипорегенерации, свидетельствует о том, что изучение механизмов регенерации и контроля за этим процессом клеток иммунофагоцитарного звена, обеспечивающего наряду с кератиноцитами барьерные свойства покровных эпителиев, на современном этапе является одним из наиболее актуальных вопросов в современной хирургии, косметологии, гастроэнтерологии, онкологии [2, 6].

**Цель исследования** – совершенствование диагностики, лечения и прогнозирование исходов повреждений покровных эпителиев на основе анализа локального иммунного гомеостаза при микробной контаминации, термотравме, малигнизации.

## Материал и методы исследования

Исследование было проведено с учётом положений Хельсинской декларации (2000) и с разрешением этического комитета ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет». Материалом послужили биоптаты кожи, слизистых оболочек ЖКТ, включая слизистую оболочку полости рта, органов дыхания, включая слизистую оболочку гайморовой пазухи, выделительной системы, а также слизистой оболочки шейки матки, взятые у пациентов по клиническим показаниям во время лечебных мероприятий.

Основным методом морфологического исследования явилось иммуногистохимическое фенотипирование на основе кластеров дифференцировки (Cluster of Differentiation – CD) предшественников дендритных клеток ($CD11^+/CD303^+$), клеток Лангерганса ($CD68^+$), интерстициальных макрофагов ($CD163^+$), тучных клеток ($CD204^+$), Т-лимфоцитов ($CD4^+/CD8^+$). Интенсивность пролиферативных процессов в эпителиальной пластинке оценивалась по митотическому индексу посредством маркера Ki-67: количество митозов на 100 клеток. Иммуноморфологическое исследование проводили в лаборатории патоморфологии университета г. Ниигата (Япония).

Кроме того, при анализе биопсий использовались рутинные методики (окраски гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, по Браше и альциановым синим), серебрение – для определения активности ядрышкового организатора рибосом, фазовоконтрастная и электронная микроскопия. В дополнение к биопсийному анализировался и цитологический материал – мазки-отпечатки слизистых оболочек различных систем органов.

Изучение гистологических срезов и мазков-отпечатков осуществлялось с помощью микроскопа Olympus BX52 с оригинальным программным обеспечением для морфометрии.

Статистическая обработка полученных данных, проверка статистической значимости различий между группами по параметрам распределения и сравнение групп выборок проведено с применением методов вариационной статистики, параметрических и непараметрических методов корреляционного анализа.

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные нами исследования по изучению закономерностей распределения эффекторных клеток CD68 в коже человека в условиях репаративной регенерации кожи после ожоговой травмы показали, что идентификация АПК CD68 происходит, как и в здоровой коже, только в эпидермисе [9]. В коже человека при термотравме сохраняется общая закономерность распределения иммуноцитов CD68, но количество клеток CD68 в эпидермисе кожи с термотравмой выше, чем в условиях физиологической регенерации ($p < 0{,}01$). Это может свидетельствовать о том, что миграция CD68 при репаративной регенерации в структуре кожи при ожогах подчиняется тем же механизмам, что и при физиологической, но в условиях повреждения кожи возникает повышенный запрос ткани на миграцию макрофагов для фагоцитоза некротизированных клеток, а также для защиты от контаминирующих микроорганизмов [10].

При HPV инфекции эпидермис и дерма подвергаются гипертрофии, появляются папилломатозные разрастания, эпидермис и прилежащий сосочковый слой инфильтрируются лейкоцитарным пулом клеток, как и в исследованиях других авторов [14]. Установлено, что при папилломавирусной инфекции одним из ключевых моментов в дисгенезе и нарушениях нормального хода регенерации эпидермальных пластов и дермы кожи может быть извращение антигенпрезентации и нарушений в дальнейшем иммунных клеточных взаимодействий [5]. При физиологическом старении снижается миграционная активность клеток CD68 в ответ на воздействие ФНО-а, на их поверхности уменьшается число молекул адгезии, продуктов генов главного комплекса гистосовместимости II класса и костимулирующих молекул, а продуцируемый кератиноцитами 1L-10 дополнительно угнетает антигенпрезентирующие функции дендритных клеток. Клинически это сочетается с подавлением контактной гиперчувствительности у пожилых лиц и снижением защитных реакций в ответ на контаминацию HPV [8]. Нарушение хода физиологической регенерации и появление участков гипертрофии связано с тропностью HPV к камбиальным клеткам эпидермиса, нарушением функции антигенпрезентации CD68, их расположением в подлежащей эпителию соединительной ткани на фоне снижения количества, а затем полного их отсутствия в эпителиальных пластах, что может свидетельствовать о нарушении антигенпредставления в структурах кожи человека и последующем снижении контроля за физиологической и репаративной регенерацией в целом, запуску процесса адаптивной гипертрофии в структурах кожи для сохранения барьерных свойств эпителия [12]. Высокая скорость пролиферации развивается на фоне несоответствия дифференцировки и специализации клеток дифферона кератиноцитов, хронической инфильтрации лейкоцитами соединительной ткани и нарушения вследствие гибели кератиноцитов в системе взаимодействия эффекторных иммуноцитов, а также апоптозу дифферона кератиноцитов эпидермиса [4] (таблица).

Показатели иммунного гомеостаза кожи человека в норме и при патологии

| Состояние кожи | Кол-во клеток в поле зрения (M ± m) | | | | | МИ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $CD163^+$ | $CD11^+/303^+$ | $CD68^+$ | $CD204^+$ | $CD4^+/8^+$ | |
| Контроль | 2,60 ± 0,48 | 2,45 ± 0,14 | 2,98 ± 0,11 | 3,67 ± 0,17 | 2,44 ± 0,12 | 6,75 ± 0,24 |
| Папилломавирусная инфекция | 1,80 ± 0,07 | 1,20 ± 0,16 | 1,40 ± 0,04 | 1,70 ± 0,09 | 1,30 ± 0,04 | 5,79 ± 0,20 |
| Пигментный невус | 1,50 ± 0,30 | 0,90 ± 0,01 | 0,70 ± 0,15 | 1,40 ± 0,03 | 0,80 ± 0,02 | 5,18 ± 0,08 |
| Ожоги | 1,60 ± 0,50 | 1,00 ± 0,06 | 1,20 ± 0,43 | 1,60 ± 0,20 | 1,00 ± 0,05 | 5,51 ± 0,17 |

Проведенный однофакторный корреляционный анализ с использованием двусторонних тестов по методу Пирсона выявил прямую сильную корреляционную связь между митотическим индексом эпителиоцитов эпидермиса и количеством макрофагов ($r = 0,8$), обратную слабую корреляцию с возрастом пациентов ($r = –0,3$), и прямую сильную корреляционную зависимость – с количеством клеток Лангерганса и тучных клеток ($r = 0,7$).

Анализ сравнительных данных последствий альтерации HbP слизистой оболочки желудка и морфологические проявления длительной контаминации HPV в коже человека позволили установить, что длительная альтерация эпителиальных пластов приводит к истощению собственного камбиального эпителия, пролиферативная активность которого для сохранения барьерных свойств эпителиального пласта увеличивается под контролем эффекторных иммуноцитов [2]. Хроническое воспаление приводит к истощению регенераторного потенциала эпителия, которое компенсируется вначале увеличением количества макрофагов [7]. Для уничтожения апоптозирующих клеток и повреждённых возрастает количество антигенпрезентирующих эффекторов, перемещающихся из эпителиальных пластов в соединительную ткань.

*Работа выполнена при поддержке Научного Фонда ДВФУ и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м_а от «6» ноября 2013 г.).*

**Список литературы**

1. Akita S., Akino K., Hirano A. Basic Fibroblast Growth Factor in Scarless Wound Healing.//Adv Wound Care (New Rochelle). 2013 Mar;2(2):44–49.

2. Almeida S., Ryser S., Obarzanek-Fojt M., Hohl D., Huber M. The TRAF-interacting protein (TRIP) is a regulator of keratinocyte proliferation // J Invest Dermatol. 2011 Feb;131(2):349–57.

3. Aragona M., Panciera T., Manfrin A., Giulitti S., Michielin F., Elvassore N., Dupont S., Piccolo S. A mechanical checkpoint controls multicellular growth through YAP/TAZ regulation by actin-processing factors // Cell. 2013 Aug 29;154(5):1047–59.

4. Calvo K.L., Ronco M.T., Noguera N.I., García F. Benznidazole modulates cell proliferation in acute leukemia cells // Immunopharmacol Immunotoxicol. 2013 Aug;35(4):478–86.

5. Camicia R., Bachmann S.B., Winkler H.C., Beer M., Tinguely M., Haralambieva E., Hassa P.O. BAL1/ARTD9 represses the anti-proliferative and pro-apoptotic IFNγ-STAT1-IRF1-p53 axis in diffuse large B-cell lymphoma // J Cell Sci. 2013 May 1;126(Pt 9):1969–80.

6. Hirobe T., Terunuma E. Reduced proliferative and differentiative activity of mouse pink-eyed dilution melanoblasts is related to apoptosis // Zoolog Sci. 2012 Nov;29(11):725–32.

7. Gao J.L., Lv G.Y., He B.C., Zhang B.Q., Zhang H., Wang N., Wang C.Z., Du W., Yuan C.S., He T.C. Ginseng saponin metabolite 20(S)-protopanaxadiol inhibits tumor growth by targeting multiple cancer signaling pathways // Oncol Rep. 2013 Jul;30(1):292–8.

8. Ershov V.A., Chirskiĭ V.S., Viazovaia A.A., Narvskaia O.V., Lisianskaia A.S. Activity of proliferative and apoptotic processes in the integration of human papillomavirus type 16 DNA into the cervical epithelium.//Arkh Patol. 2013 Mar-Apr;75(2):16–9.

9. Kurabi A., Pak K., Dang X., Coimbra R., Eliceiri B.P., Ryan A.F., Baird A. Ecrg4 attenuates the inflammatory proliferative response of mucosal epithelial cells to infection // PLoS One. 2013 Apr 23;8(4):e61394.

10. Laptev M.V., Nikulin N.K. A mathematical model of paracrine regulation of the proliferative activity of epidermis with the participation of T-lymphocytes // Biofizika. 2010 Mar-Apr;55(2):361–74.

11. Samuels T.L., Pearson A.C., Wells C.W., Stoner G.D., Johnston N. Curcumin and anthocyanin inhibit pepsin-mediated cell damage and carcinogenic changes in airway epithelial cells // Ann Otol Rhinol Laryngol. 2013 Oct;122(10):632–41.

12. Shi H.L., Wu X.J., Liu Y., Xie J.Q. Berberine counteracts enhanced IL-8 expression of AGS cells induced by evodiamine // Life Sci. 2013 Nov 19;93(22):830–9.

13. Yuan Y., Zhang J., Cai L., Ding C., Wang X., Chen H., Wang X., Yan J., Lu J. Leptin induces cell proliferation and reduces cell apoptosis by activating c-myc in cervical cancer // Oncol Rep. 2013 Jun;29(6):2291–6.

14. Wang H., Sun Y., Liu S., Yu H., Li W., Zeng J., Chen C., Jia J. Upregulation of progranulin by Helicobacter pylori in human gastric epithelial cells via p38MAPK and MEK1/2 signal-

ing pathway: role in epithelial cell proliferation and migration // FEMS Immunol Med Microbiol. 2011 Oct;63(1):82–92.

## References

1. Akita S., Akino K., Hirano A. Basic Fibroblast Growth Factor in Scarless Wound Healing // Adv Wound Care (New Rochelle). 2013 Mar;2(2):44–49.

2. Almeida S., Ryser S., Obarzanek-Fojt M., Hohl D., Huber M. The TRAF-interacting protein (TRIP) is a regulator of keratinocyte proliferation // J Invest Dermatol. 2011 Feb;131(2):349–57.

3. Aragona M., Panciera T., Manfrin A., Giulitti S., Michielin F., Elvassore N., Dupont S., Piccolo S. A mechanical checkpoint controls multicellular growth through YAP/TAZ regulation by actin-processing factors // Cell. 2013 Aug 29;154(5):1047–59.

4. Calvo K.L., Ronco M.T., Noguera N.I., García F. Benznidazole modulates cell proliferation in acute leukemia cells // Immunopharmacol Immunotoxicol. 2013 Aug;35(4):478–86.

5. Camicia R., Bachmann S.B., Winkler H.C., Beer M., Tinguely M., Haralambieva E., Hassa P.O. BAL1/ARTD9 represses the anti-proliferative and pro-apoptotic IFNγ-STAT1-IRF1-p53 axis in diffuse large B-cell lymphoma // J Cell Sci. 2013 May 1;126(Pt 9):1969–80.

6. Hirobe T., Terunuma E. Reduced proliferative and differentiative activity of mouse pink-eyed dilution melanoblasts is related to apoptosis // Zoolog Sci. 2012 Nov;29(11):725–32.

7. Gao J.L., Lv G.Y., He B.C., Zhang B.Q., Zhang H., Wang N., Wang C.Z., Du W., Yuan C.S., He T.C.. Ginseng saponin metabolite 20(S)-protopanaxadiol inhibits tumor growth by targeting multiple cancer signaling pathways // Oncol Rep. 2013 Jul;30(1):292–8.

8. Ershov V.A., Chirskiĭ V.S., Viazovaia A.A., Narvskaia O.V., Lisianskaia A.S. Activity of proliferative and apoptotic processes in the integration of human papillomavirus type 16 DNA into the cervical epithelium.//Arkh Patol. 2013 Mar-Apr;75(2):16–9.

9. Kurabi A., Pak K., Dang X., Coimbra R., Eliceiri B.P., Ryan A.F., Baird A. Ecrg4 attenuates the inflammatory proliferative response of mucosal epithelial cells to infection // PLoS One. 2013 Apr 23;8(4):e61394.

10. Laptev M.V., Nikulin N.K. A mathematical model of paracrine regulation of the proliferative activity of epidermis with the participation of T-lymphocytes // Biofizika. 2010 Mar-Apr;55(2):361–74.

11. Samuels T.L., Pearson A.C., Wells C.W., Stoner G.D., Johnston N. Curcumin and anthocyanin inhibit pepsin-mediated cell damage and carcinogenic changes in airway epithelial cells.//Ann Otol Rhinol Laryngol. 2013 Oct;122(10):632–41.

12. Shi H.L., Wu X.J., Liu Y., Xie J.Q. Berberine counteracts enhanced IL-8 expression of AGS cells induced by evodiamine// Life Sci. 2013 Nov 19;93(22):830–9.

13. Yuan Y., Zhang J., Cai L., Ding C., Wang X., Chen H., Wang X., Yan J., Lu J. Leptin induces cell proliferation and reduces cell apoptosis by activating c-myc in cervical cancer. // Oncol Rep. 2013 Jun;29(6):2291–6.

14. Wang H., Sun Y., Liu S., Yu H., Li W., Zeng J., Chen C., Jia J. Upregulation of progranulin by Helicobacter pylori in human gastric epithelial cells via p38MAPK and MEK1/2 signaling pathway: role in epithelial cell proliferation and migration. // FEMS Immunol Med Microbiol. 2011 Oct;63(1):82–92.

**Рецензенты:**

Храмова И.А., д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог, Приморский Краевой Диагностический Центр, г. Владивосток;

Шульгина Л.В., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии, ФГУП «ТИНРО-Центр», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 06.03.2014.

УДК 616.311.2/.3-085.2:615.212.242.275

# ВЛИЯНИЕ МЕЛОКСИКАМА НА СОСТОЯНИЕ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

**[1]Самигуллина Л.И., [2]Таминдарова Р.Р.**

*[1]Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: liana_sam@inbox.ru;*
*[2]НИИ пересадки зубов «Витадент», Уфа, e-mail: alstase@rambler.ru*

Целью настоящей работы явилось изучение влияния нестероидного противовоспалительного препарата мелоксикам на состояние альвеолярной костной ткани при назначении пациентам с хроническим пародонтитом в стадии обострения. 44 пациента с хроническим пародонтитом были разделены на две группы. Участники 1-й группы получали традиционную пародонтальную терапию. Во второй группе с момента ее начала пациенты принимали мелоксикам по 7,5 мг перорально в течение 14 дней. Состояние альвеолярной кости оценивали радиографически до и через 1 месяц после начала лечения. Было показано, что мелоксикам тормозит потерю альвеолярной костной ткани при обострении хронического пародонтита. Возможным механизмом, лежащим в основе данного эффекта, может быть подавление препаратом провоспалительных медиаторов, ответственных за резорбцию костной ткани. Но этот вопрос требует дальнейшего комплексного изучения.

**Ключевые слова: мелоксикам, резорбция альвеолярной кости, хронический пародонтит**

# THE EFFECT OF MELOXICAM ON ALVEOLAR BONE STATUS IN PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC PERIODONTITIS

**[1]Samigullina L.I., [2]Tamindarova R.R.**

*[1]Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: liana_sam@inbox.ru;*
*[2]SRI «Vitadent», Ufa, e-mail: alstase@rambler.ru*

The purpose of the present study was to assess the effect of non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam on alveolar bone resorption in patients with exacerbation of chronic periodontitis. 44 patients with chronic periodontitis were separated into 2 groups. Patients of the first group served as a control and received traditional periodontal therapy. Patients of the second group were administered adjunctive meloxicam 7,5 mg orally for 14 days after initial periodontal treatment. Alveolar bone condition was tested radiographically before and 1 month after starting therapy. It was shown that meloxicam can retard bone loss during exacerbation period of chronic periodontitis. Probably, inhibition of pro-inflammatory madiators responsible for bone resorption may lie in the basis of this effect. However, this question determines the need for further more in-depth and detailed study.

**Keywords: meloxicam, alveolar bone resorption, chronic periodontitis**

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) является распространенной нозологией во всем мире и занимает второе место в структуре стоматологических заболеваний. Резорбция альвеолярной кости, начавшаяся еще на ранних стадиях процесса, со временем неуклонно прогрессирует и приводит к преждевременной потере зубов. Существующие на сегодняшний день методы лечения ХГП не в полной мере решают основную задачу – предотвращение дальнейшей убыли костной ткани. В связи с этим актуальным остается поиск эффективных способов борьбы с пародонтит-ассоциированной потерей альвеолярной кости.

По данным В.В. Поворознюк и И.П. Мазур (2005), наиболее интенсивные темпы ремоделирования альвеолярной костной ткани, включающие потерю ее массы и деструктивные процессы, отмечаются при обострении заболевания [2]. Поэтому именно в этот период первостепенными являются мероприятия, направленные на сохранение структур пародонта.

Возможным способом оптимизации проводимой терапии может стать применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В нашей обзорной статье приведены результаты исследований целого ряда зарубежных и отечественных авторов, согласно которым многие НПВП улучшают клиническое течение пародонтита и тормозят индуцированную им потерю альвеолярной кости [3].

Одним из представителей группы является мелоксикам. Препарат в экспериментах на крысах в дозах по 0,75; 1,5 или 3 мг/кг внутрибрюшинно в течение 7 дней после индукции пародонтита угнетал резорбцию альвеолярной кости и гистологические изменения в тканях пародонта (значительную мононуклеарную инфильтрацию и увеличение числа остеокластов) [4]. B.C. Gurgel и др. (2004) вводили мелоксикам крысам-самцам подкожно по 3 мг/кг/день в течение разных периодов после инициирования воспаления пародонта. Согласно полученным ими результатам, эффект пародонтит-ассоциированной потери костной ткани был менее выражен при краткосрочной терапии (15 дней) по сравнению с долгосрочной (45 дней). [6]. В исследованиях C.A. Nassar

и др. (2005) препарат применялся у крыс (пол не указан) перорально по 15 мг/кг/день. Торможение резорбции альвеолярной кости авторы наблюдали в начальном (после 5 дней), но не позднем (после 15 дней) периоде развития экспериментального пародонтита [7]. У пациентов с хроническим воспалением пародонта 10-дневный пероральный прием 7,5 мг мелоксикама дополнительно к инструментальной терапии приводил к снижению в зубодесневой жидкости концентрации металлопротеиназы-8 [5].

Таким образом, в экспериментальных условиях показана способность мелоксикама тормозить пародонтит-ассоциированную потерю альвеолярной кости. Клинических же данных о влиянии препарата на состояние альвеолярной костной ткани при лечении лиц с ХГП в доступной литературе не встречается.

**Цель данного исследования** заключалась в изучении влияния мелоксикама на состояние альвеолярной костной ткани пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения.

## Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 44 человека с ХГП легкой и средней степеней тяжести в стадии обострения.

Критерии включения пациентов: лица обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с ХГП легкой и средней степеней тяжести в стадии обострения, минимум 18 сохранившихся зубов за исключением 3-х моляров, отсутствие общесоматической патологии, беременности и лактации; отсутствие пародонтальной, а также системной антибактериальной и противовоспалительной терапии в течение последних 6 месяцев, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

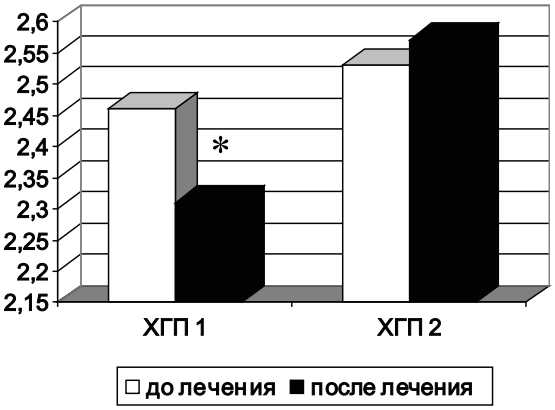
Для проведения наблюдений пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. В ***1-ю группу (контрольную)*** вошли 26 человек, которым проводилась «традиционная» пародонтальная терапия, во ***2-ю*** – 18 человек, которые после пародонтального лечения принимали мелоксикам (по 7,5 мг 1 раз в день) в течение 14 дней (начиная со дня вмешательства).

Состояние костной ткани челюстей оценивалось с помощью рентгенологических методов. Для этого пациентам с ХГП до и через 1 месяц после пародонтальной терапии проводилась компьютерная ортопантомография челюстей на цифровом ортопантомографе Pax-Primo (Vatech, Ю. Корея). Количественная оценка степени тяжести деструктивных процессов в альвеолярной кости осуществлялась на основании показателей индекса резорбции альвеолярной части нижней челюсти [8] и оптической плотности костной ткани альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей. Индекс резорбции (ABR) рассчитывался как отношение расстояния от нижней границы нижней челюсти до края альвеолярного отростка к расстоянию от нижней границы нижней челюсти до центра ментального отверстия. Оптическую плотность альвеолярной кости нижней челюсти измеряли в ее 6 точках и рассчитывали среднее значение [1]. Таким же образом данный показатель определяли на верхней челюсти.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета лицензионных программ «Statistica 7.0». Для оценки достоверности различий между средними величинами использовали t-критерий Стьюдента.

## Результаты исследования и их обсуждение

Динамика индекса резорбции альвеолярной части нижней челюсти (ABR) представлена на рисунке.




*Динамика индекса ABR на фоне лечения пациентов с ХГП в стадии обострения. Примечания: ХГП 1 – пациенты, которым проводилась стандартная пародонтальная терапия; ХГП 2 – пациенты, которые после стандартной пародонтальной терапии получали мелоксикам. * – Различия в группе ХГП 1 до и после лечения статистически достоверны (p < 0,05)*

Как видно из рисунка, у пациентов с ХГП в стадии обострения, получавших традиционную терапию, отмечалось уменьшение индекса ABR, что указывает на сохранение активности резорбтивных процессов. Среди пациентов, получавших мелоксикам, значения индекса ABR до и после лечения статистически не отличались. Это свидетельствует о торможении альвеолярной резорбции и стабилизации состояния пародонта.

Динамика показателей оптической плотности альвеолярной кости верхней и нижней челюстей в сравниваемых группах до и после лечения отображена в таблице.

Как видно из таблицы, показатели оптической плотности альвеолярной кости верхней и нижней челюстей в группе контроля на фоне проведенной терапии не менялись. Среди же пациентов, получавших мелоксикам, конечные значения оптической плотности альвеолярной костной ткани как верхней, так и нижней челюстей, были выше исход-

ных. Разница была статистически достоверной. Эти данные могут свидетельствовать о том, что в условиях торможения мелоксикамом пародонтит-ассоциированной потери костной ткани, создаются благоприятные условия для ее последующего восстановления.

Динамика показателей оптической плотности альвеолярной кости (BMD) верхней и нижней челюстей пациентов с ХГП до и после лечения

| Показатель | Группы пациентов с ХГП в стадии обострения | | | |
|---|---|---|---|---|
| | I ($n$ = 26) | | II ($n$ = 18) | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| BMD в/ч (усл.ед) | 125,26 ± 1,26 | 126,61 ± 1,01 $P_{2-1} > 0,05$ | 123,11 ± 1,31 | 128,62 ± 1,01 $P_{4-3} < 0,05$ |
| BMD н/ч (усл.ед) | 125,01 ± 0,93 | 125,77 ± 0,85 $P_{2-1} > 0,05$ | 123,60 ± 0,64 | 126,61 ± 0,88 $P_{4-3} < 0,05$ |

Примечания: I – пациенты с ХГП, которым проводилась стандартная пародонтальная терапия; II – пациенты, которые после стандартной пародонтальной терапии получали мелоксикам.

Таким образом, проведенное исследование показало, что мелоксикам замедляет резорбтивные процессы в альвеолярной кости при воспалении пародонта не только в эксперименте, но и в клинике. Возможным механизмом, лежащим в основе этого эффекта, может быть подавление препаратом провоспалительных медиаторов, ответственных за резорбцию костной ткани. Но данный вопрос требует дальнейшего комплексного изучения.

## Вывод

Включение мелоксикама в комплексную терапию пациентов с ХГП повышает ее эффективность, тормозя процесс потери альвеолярной костной ткани в стадии обострения заболевания.

## Список литературы

1. Арутюнов С.Д., Верткин А.Л., Плескановская Н.В. и др. Характер поражения пародонта при системной потере минеральной плотности кости // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 23–26.

2. Поворознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта. – 3-е изд. – Киев, 2005. – 446 с.

3. Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на резорбцию альвеолярной кости при хроническом пародонтите // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2; URL: www.science-education.ru/108-8917.

4. Bezerra M.M., de Lima V., Alencar V. B. et al Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats // J. Periodontol. – 2000. – Vol. 71, № 6. – P. 1009–1014.

5. Buduneli N., Vardar S., Atilla G. et al Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy // J. Periodontol. – 2002. – Vol.73, № 1. – P. 103–109.

6. Gurgel B. C., Duarte P. M., Nociti F. H. Jr. et al. Impact of an anti-inflammatory therapy and its withdrawal on the progression of experimental periodontitis in rats // J. Periodontol. – 2004. – Vol.75, № 12. – P. 1613–1618.

7. Nassar C.A., Nassar P.O., Nassar P.M., Spolidorio L.C. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents bone resorption // Braz. Oral Res. – 2005. – Vol.19, № 1. – P. 36–40.

8. Taguchi A., Tanimoto K., Suei Y., Wada T., Nakagawa H., Ohama K. Screening for postmenopausal osteoporosis by panoramic radiograph// J Jap Soc Bone Morph. – 1994. – Vol. 4. – P. 113–118.

## References

1. Arutyunov S.D., Vertkin A.L., Pleskanovskaya N.V. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal, 2009,* no.1. pp. 23026.

2. Povoroznyuk V.V., Mazur I.P. *Kostnaya sistema I zabolevaniya parodonta* (Osseous system and periodontal diseases). Kiev, 2005. 446 p.

3. Samigullina L.I., Tamindarova R.R. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya, 2013,* no. 2. Available at:www.science-education.ru/108-8917.

4. Bezerra M.M., de Lima V., Alencar V. B. et al Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats // J. Periodontol. 2000. Vol. 71, no. 6. pp. 1009–1014.

5. Buduneli N., Vardar S., Atilla G. et al Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy // J. Periodontol. 2002. Vol.73, no. 1. pp. 103–109.

6. Gurgel B. C., Duarte P. M., Nociti F. H. Jr. et al. Impact of an anti-inflammatory therapy and its withdrawal on the progression of experimental periodontitis in rats // J. Periodontol. 2004. Vol.75, no. 12. pp. 1613–1618.

7. Nassar C.A., Nassar P.O., Nassar P.M., Spolidorio L.C. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents bone resorption // Braz. Oral Res. 2005. Vol.19, no. 1. pp. 36–40.

8. Taguchi A., Tanimoto K., Suei Y., Wada T., Nakagawa H., Ohama K. Screening for postmenopausal osteoporosis by panoramic radiograph// J Jap Soc Bone Morph. 1994. Vol. 4. pp. 113–118.

**Рецензенты:**

Аглетдинов Э.Ф., д.м.н., профессор кафедры биологической химии, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа;

Биккинина Г.М., д.м.н., зав. курсом клинической фармакологии, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 614.2: 618.179

# ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ДО 40 ЛЕТ

**[2]Сергейко И.В., [1,3]Люцко В.В.**

*[1]Многопрофильный клинический медицинский центр «Ваша клиника», Москва;*
*[2]Медицинский центр «СМ-Клиника», Москва;*
*[3]ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА РФ, Москва, e-mail: vasiliy_l@mail.ru*

Особое значение в сохранении и укреплении репродуктивного здоровья молодых женщин в возрасте до 40 лет принадлежит профилактическим мероприятиям. Профилактический принцип, признанный приоритетным еще в первой половине XX века, необходим для повышения качества здоровья населения с целью преодоления проблем в воспроизводстве населения. Необходимо сохранить трехэтапную организационную структуру системы охраны репродуктивного здоровья молодых женщин в возрасте до 40 лет: определить группы риска нарушений репродуктивной системы во время профилактических осмотров среди девушек; обследование и лечение молодых женщин с нарушениями системы репродукции в условиях стационара или поликлиники, динамическое наблюдение, консультирование по вопросам планирования семьи; проведение обследования и лечения в условиях стационара, коррекция тактики ведения пациенток в кабинетах подростковой гинекологии, организационно-методической работы. Высокая соматическая и гинекологическая заболеваемость, распространенность ИППП, нарушения менструально-овариального цикла являются совокупностью факторов, позволяющих молодых женщин в возрасте до 40 лет отнести к группе высокого репродуктивного риска, что требует принятия срочных организационных и комплексных мер по совершенствованию профилактической работы и диспансеризации.

**Ключевые слова: молодые женщины, нарушения, репродуктивное здоровье, профилактика**

# PREVENTION OF VIOLATIONS OF REPRODUCTIVE HEALTH IN WOMEN UNDER 40 YEARS

**[2]Sergejko I.V., [1,3]Liutsko V.V.**

*[1]Medical klinicheskaja center «Your clinic», Moscow;*
*[2]Medical center «SM-clinic», Moscow;*
*[3]FGBOU DPO IPK FMBA RF, Moscow, e-mail: vasiliy_l@mail.ru*

The preservation and strengthening of reproductive health of young women aged 40 years belongs to preventive measures. Preventive principle, the recognized priority in the first half of the twentieth century, is required to improve the quality of health of the population to overcome the problems in reproduction of the population. You must save the organizational structure of the three-staged system of protection of reproductive health of young women under the age of 40 years: identify risk groups of disorders of reproductive system during preventive examinations of girls; examination and treatment of young women with impaired reproduction system in a hospital or clinic, dynamic monitoring, family planning counselling; – conducting research and treatment in hospital, correction tactics of the patients in the offices of the adolescent gynecology, organizational and methodical work. High somatic and gynecological morbidity, prevalence of STDs, violations of menstrual-ovarian cycle, are a set of factors allowing young women aged 40 years attributed to the group of high reproductive risk that requires urgent organizational and complex measures on improvement of preventive work and medical examination.

**Keywords: young women, disorders, reproductive health, prevention**

Профилактику нарушений репродуктивного здоровья, по мнению многих авторов, необходимо направлять на раннее выявление и устранение причин и негативно влияющих факторов [1, 2, 3, 4, 5].

О.Е. Коновалов (1998) выделяет три вида профилактики нарушений репродуктивного здоровья: первичная (социальная), вторичная (социально-медицинская), третичная (медицинская).

Первичная (социальная) профилактика заключается в формировании здорового образа жизни, в воспитании репродуктивного, сексуального и брачного поведения молодежи.

Вторичная (социально-медицинская) профилактика включает медико-социальное консультирование, направленное на решение вопросов по планированию семьи. Эту работу необходимо проводить центрам планирования семьи и репродукции.

Третичная (медицинская) включает в себя раннее выявление, лечение и реабилитацию девушек и женщин с нарушением репродуктивной функции.

В этой связи прежде чем разрабатывать профилактические мероприятия по сохранению репродуктивного здоровья женщин в возрасте до 40 лет, необходимо провести глубокий анализ нарушения их здоровья.

## Результаты исследования и их обсуждение

Для проведения исследований по изучению состояния репродуктивного здоровья женщин молодого возраста до 40 лет с целью идентификации медико-биологических и медико-социальных факторов была

обследована когорта женщин, которым было проведено анкетирование.

Исследование проводилось в условиях, благоприятных для опроса, методом анонимного анкетирования (во время посещения гинеколога в женской консультации) с предварительным разъяснением респоденткам медицинской и социально-общественной значимости цели и особенно результатов работы. При этом для достижения высокой достоверности результатов анкетирования обследованию подлежали только те респондентки, которые дали добровольное согласие, получив соответствующие гарантии полной конфиденциальности.

Из 920 опрошенных женщин на вопрос о наличии каких-либо гинекологических заболеваний положительно ответили 25 ± 1,2 % женщин молодого возраста (299 человек). Отсутствие каких-либо нарушений в репродуктивной функции отметили 75 ± 1,2 % респонденток (рис. 1).

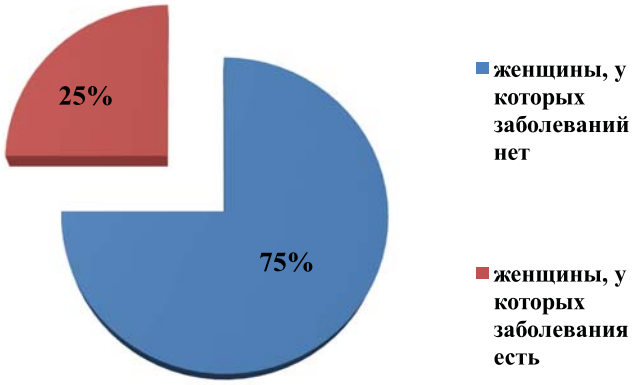



*Рис. 1. Распределение обследованных женщин в зависимости от наличия нарушений в репродуктивной сфере (в % к итогу)*

Следует отметить тот факт, что среди женщин, которые считают, что у них нет никаких гинекологических заболеваний, 25 ± 1,4 % живут половой жизнью нерегулярно. В то же время из анкет следует, что сексуально неактивные женщины в основном не посещают гинеколога регулярно, а на регулярное посещение врача-гинеколога указали только 32 ± 2,8 % сексуально неактивных женщин. Следовательно, данные о наличии или отсутствии гинекологических заболеваний у живущих половой жизнью нерегулярно женщин молодого возраста следует воспринимать критически.

По итогам анонимного анкетирования в структуре гинекологических заболеваний (табл. 1) у сексуально активных женщин наибольшая доля принадлежит инфекциям, передающимся половым путем (30 %), практически такое же количество студенток (29 %) имеет нарушения менструального цикла. При сравнении структуры заболеваний репродуктивной системы у сексуально неактивных женщин первое место занимают нарушения менструального цикла (77 %), а на втором месте – воспалительные заболевания органов мочеполовой сферы (13 %).

Особого внимания заслуживает тот факт, что 11 (4 %) обследованных до исследования уже столкнулись с проблемой бесплодия. Столь значительные данные в отношении заболеваний, передающихся половым путем, у сексуально активных девушек вероятнее всего обусловлены неиспользованием или неэффективным использованием средств личной защиты при половых контактах. И это у женщин молодого возраста, имеющих достаточно высокий уровень медицинских знаний и, казалось бы, санитарной культуры, имеющих достаточные представления об ИППП и их последствиях.

В результате этого возникает другая парадоксальная ситуация, когда наблюдается высокий уровень заболеваемости ИППП у достаточно образованных, в том числе в области охраны здоровья, молодых женщин.

Результаты данного этапа работы показали, что каждая четвертая женщина имеет нарушения в репродуктивной сфере. И столь высокая распространенность гинекологической патологии среди молодых женщин в возрасте до 40 лет не только подтверждает необходимость проведения данного исследования, но и свидетельствует о необходимости разработки мер по профилактике.

Для более детального изучения состояния репродуктивного здоровья респонденток-были изучены результаты осмотров врачом-гинекологом в женской консультации. По результатам регистрации проведенных профилактических осмотров было установлено, что 75 ± 1,4 % женщин были признаны здоровыми, а у 25 ± 1,4 % были определены те или иные заболевания репродуктивной системы.

**Таблица 1**

Частота и структура гинекологической заболеваемости женщин с учётом их сексуальной активности

| Нозологические заболевания | Число выявленных заболеваний | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | В абсолютных числах | | На 100 женщин | | % | |
| | Сексуально активна | Сексуально не активна | Сексуально активна | Сексуально не активна | Сексуально активна | Сексуально не активна |
| ИППП | 80,0 | – | 8,5 | – | 30,0 | – |
| Воспалительные заболевания органов малого таза и наружных половых органов | 44,0 | 4,0 | 4,6 | 1,5 | 16,0 | 13,0 |
| Нарушение менструального цикла | 77,0 | 23,0 | 8,0 | 9,0 | 29,0 | 77,0 |
| Бесплодие | 11,0 | – | 1,2 | – | 4,0 | – |
| Доброкачественные новообразования органов малого таза | 50,0 | 3,0 | 5,3 | 1,0 | 19,0 | 10,0 |
| Доброкачественные заболевания шейки матки | 7,0 | – | 1,0 | – | 2,0 | – |
| Всего | 269,0 | 30,0 | 28,6 | 11,5 | 100,0 | 100,0 |

Получается, что данные, полученные в результате выкопировки из амбулаторных карт в женской консультации, и данные по результатам анкетирования о наличии заболеваний репродуктивной системы опрошенных совпадают. Это свидетельствует о репрезентативности результатов анонимного анкетирования.

В структуре гинекологических заболеваний, выявленных при гинекологическом осмотре, первое место принадлежит воспалительным заболеваниям (37% случаев), второе место – доброкачественным заболеваниям шейки матки (21% случаев), третье место заняли нарушения менструального цикла (18% случаев), инфекционные заболевания репродуктивной системы диагностированы у 13% обследованных, а у 11% девушек были выявлены доброкачественные заболевания органов половой системы.

Реализация репродуктивного потенциала, безусловно, определяется в первую очередь состоянием репродуктивной системы, наличием или отсутствием в разной степени выраженности нарушений в ней, а также общим уровнем соматического здоровья.

По результатам проведенного нами анкетирования только 47 ± 1,4% (564 студенток) женщин считают, что у них отсутствуют какие-либо экстрагенитальные заболевания.

Среди обследованных в структуре всех заболеваний преобладали заболевания органов пищеварения (45%). Среди причин таких высоких показателей нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта следует учитывать, что в условиях интенсивного труда, сопровождающегося огромным эмоциональным напряжением и дефицитом времени, наблюдается нерациональный режим питания. Самым распространенным заболеванием пищеварительного тракта среди женщин оказался гастрит, на наличие которого указали 66 ± 2,7% из числа всех с нарушениями пищеварительной системы (рис. 2).

Несколько иные данные были получены при работе с амбулаторными картами женщин. По результатам анализа их было установлено, что соматические заболевания диагностированы только у 27% обследованных. Столь существенную разницу, которая достоверна ($t \geq 3$), в числе женщин с отсутствием экстрагенитальной патологии по данным анкетирования и по данным выкопировки данных из амбулаторных карт (47 ± 1,4% и 73 ± 1,4% соответственно), по всей видимости, можно объяснить формальным подходом к проведению диспансеризации (отсутствием времени на подробный анамнез у врача, проводящего терапевтический осмотр больших контингентов, или отсутствием у него заинтересованности в выявлении заболеваний) и в какой-то мере еще и разницей в возрасте обследуемых. При анкетировании средний возраст составил 33,5 ± 0,2 года, а при выкопировке данных из амбулаторных карт средний возраст женщин составил 31,4 ± 0,17 года.

Как в научном, так и в практическом контексте приведенное выше является поводом для определенных предположений и, возможно, последующих выводов. И в числе таких предположений возникает вопрос о формальности диспансеризации не только в плане диагностики заболеваний, но и в плане последующего оздоровления, поскольку именно это является стратегической задачей диспансеризации как метода сохранения и повышения здоровья.

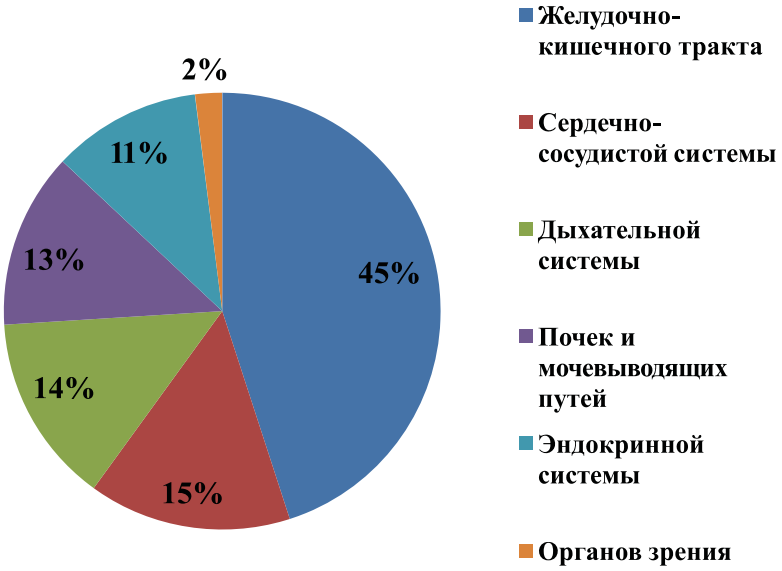



*Рис. 2. Структура экстрагенитальной патологии среди обследованных женщин в возрасте до 40 лет (в % к итогу)*

Следует учитывать, что за период учебы в вузе и последующих первых годах работы наблюдается существенное увеличение заболеваемости молодых женщин, что подтверждает результаты проведенных нами исследований (табл. 2).

**Таблица 2**

Показатели заболеваемости молодых женщин в возрасте до 40 лет (на 100 обследованных)

| Болезни | Показатели |
|---|---|
| Органов глаза и его придаточного аппарата | 11,8 |
| Органов пищеварения | 3,8 |
| Мочеполовой системы | 3,2 |
| Системы кровообращения | 2,3 |
| Нервной системы | 1,8 |
| Эндокринной системы | 1,3 |
| Органов дыхания | 0,5 |

Данные исследования показывают, что в период обучения в университете и в первые годы работы у молодых женщин происходит значительное ухудшение здоровья, судя по числу и структуре экстрагенитальной патологии:

а) расширяется спектр выявляемых при диспансеризации заболеваний (снижается зрение, увеличивается число больных с нарушениями в нервной системе, сердечно-сосудистая патология и др.);

б) происходят изменения в структуре общей соматической заболеваемости:

– болезни органов пищеварения перемещаются на второе место;

– ведущее место занимают болезни глаза (чаще всего миопия);

– болезни мочевыводящих путей, занимая третье место в структуре, остаются столь же частыми;

– болезни сердечно-сосудистой системы занимают четвертое место в структуре.

Приведенные данные свидетельствуют о недостаточности проводимой работы по охране их здоровья.

Таким образом, необходимо сохранить трехэтапную организационную структуру системы охраны репродуктивного здоровья молодых женщин в возрасте до 40 лет. Первый этап заключался в том, чтобы определить группы риска нарушений репродуктивной системы во время профилактических осмотров среди девушек. Второй этап включает в себя обследование и лечение молодых женщин с нарушениями системы репродукции в условиях стационара или поликлиники, динамическое наблюдение, консультирование по вопросам планирования семьи. Третий этап необходим для проведения обследования и лечения в условиях стационара, коррекция тактики ведения пациенток в кабинетах подростковой гинекологии, организационно-методической работы.

## Выводы

Высокая соматическая и гинекологическая заболеваемость, распространенность ИППП, нарушения менструально-овариального цикла являются совокупностью факторов, позволяющих молодых женщин в возрасте до 40 лет отнести к группе высокого репродуктивного риска, что требует принятия срочных организационных и комплексных мер по совершенствованию профилактической работы и диспансеризации.

## Список литературы

1. Коновалов О.Е. Приоритетные направления профилактики нарушений репродуктивного здоровья // Проблемы социальной гигиены и истории медицины. – 1998. – № 4. – С. 9–13.

2. Суханова Л.П. Динамика и структура репродуктивных потерь в России / Л.П. Суханова, И.С. Цибульская // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 640–641.

3. Фролова О.Г. Аборт : медико-социальные и клинические аспекты / О.Г. Фролова, И.А. Вольнова, И.М.Астахова и др. – М.: Триада-Х, 2003. – 160 с.

4. Фролова О.Г. Акушерско-гинекологическая помощь: руководство для врачей / О.Г. Фролова, Л.В. Гаврилова, Е.И. Николаева и др.; под ред. В.И. Кулакова. – М.: МЕДпресс, 2000. – 507 с.

5. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Что надо делать: научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 года». – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – С. 592.

## References

1. Konovalov O.E. Prioritetnye napravlenija profilaktiki narushenij reproduktivnogo zdorov'ja // Problemy social'noj gigieny i istorii mediciny. 1998. no. 4. pp. 9–13.

2. Suhanova L.P. Dinamika i struktura reproduktivnyh poter' v Rossii / L.P. Suhanova, I.S. Cibul'skaja // Materialy VI Rossijskogo foruma «Mat' i ditja». M., 2004. pp. 640–641.

3. Frolova O.G. Abort: mediko-social'nye i klinicheskie aspekty / O.G. Frolova, I.A. Vol'nova, I.M. Astahova i dr. M.: Triada H, 2003. 160 sp.

4. Frolova O.G. Akushersko-ginekologicheskaja pomoshh': rukovodstvo dlja vrachej / O.G. Frolova, L.V. Gavrilova, E.I. Nikolaeva i dr.; pod red. V.I. Kulakova. M.: MEDpress, 2000. 507 p.

5. Ulumbekova G.Je. Zdravoohranenie Rossii. Chto nado delat': nauchnoe obosnovanie «Strategii razvitija zdravoohranenija RF do 2020 goda» M.: Gjeotar-Media, 2010. pp. 592.

**Рецензенты:**

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «ГЕРОНТОЛОГИЯ», г. Москва;

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации УО «Полоцкий государственный университет», председатель Белорусского республиканского общественного геронтологического объединения, г. Новополоцк.

Работа поступила в редакцию 06.03.2014.

УДК 614.2: 618.179

# РЕПРОДУКТИВНЫЕ УСТАНОВКИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ДО 40 ЛЕТ

**[2]Сергейко И.В., [2]Трифонова Н.Ю., [3]Немсцверидзе Э.Я., [1,4]Люцко В.В.**

*[1]Многопрофильный клинический медицинский центр «Ваша клиника», Москва;*
*[2]Медицинский центр «СМ-Клиника», Москва;*
*[3]ИПО ГБОУ ВПО Первы МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, e-mail: trf-natalya@yandex.ru;*
*[4]ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА РФ, Москва, e-mail: vasiliy_l@mail.ru*

Произошедшие за последние 20 лет социально-экономические и общественные реформы затронули многие стороны жизни каждого человека, не исключая и женщин молодого возраста. Стрессовые ситуации неизбежно затронули состояние здоровья женщин, и особенно его репродуктивную сферу. Во главе угла лежит не только нарушение общего состояния здоровья, но и изменение репродуктивных установок. При очень низкой мотивации молодых женщин к высокой репродуктивной активности, обеспечивающей простое воспроизводство, а тем более прирост численности населения, рождение первого ребенка является определенно и достоверно стимулирующим фактором. Рождение второго ребенка является стимулирующим фактом расширенного воспроизводства, т.е. увеличивает генеративный потенциал. Наблюдаемое и описанное нами труднообъяснимое высокое число абортов у, казалось бы, самой образованной и имеющей достаточно большой уровень специальных медицинских знаний женской части современного генеративного поколения является не отражением только безответственного социального поведения, а, видимо, более сложным явлением.

**Ключевые слова: женщины молодого возраста, репродуктивное поведение, репродуктивные установки, анализ**

# THE REPRODUCTIVE ATTITUDES OF YOUNG WOMEN AGED UP TO 40 YEARS

**[2]Sergejko I.V., [2]Trifonova N.J., [3]Nemscveridze J.J., [1,4]Liutsko V.V.**

*[1]Medical klinicheskaja center «Your clinic», Moscow;*
*[2]Medical center «SM-clinic», Moscow№;*
*[3]IPO GBOU MGMU Perva's VPO of I.M. Sechenov Minzdrava Rossii, Moscow, e-mail: trf-natalya@yandex.ru;*
*[4]FGBOU DPO IPK FMBA RF, Moscow, e-mail: vasiliy_l@mail.ru*

Over the past 20 years of social and economic and social reforms have affected many aspects of life of each person, not excluding also in younger women. Stressful situations inevitably affected the health of women, and especially its reproductive sphere. At the forefront is not only a violation of the General health status of and changes in the reproductive systems. At very low motivation of young women to high reproductive activity that will ensure simple reproduction, and furthermore, population growth, birth of first child is definitely and reliably motivating factor. The birth of the second child is an encouraging fact expanded reproduction, i.e. increases the generative capacity. The observed and described by us труднообъяснимое high number of abortions among seemingly, the most educated and with a rather high level of specialized medical knowledge of the female part of the modern generative generation is not only a reflection of irresponsible social behavior, and, apparently, more complex phenomenon.

**Keywords: young women, reproductive behaviour, reproductive attitudes, analysis**

Необходимо отметить, что в условиях экономической нестабильности, многопараметрического ухудшения показателей здоровья населения, в группе людей молодого возраста наблюдается значительное увеличение числа лиц с хроническими заболеваниями, а это в свою очередь негативно отражается на репродуктивном потенциале молодежи. Нынешнее больное поколение по всем показателям не в состоянии воспроизводить здоровое потомство.

Вопрос выходит за рамки специального медицинского и приобретает государственный характер, требует принятия незамедлительных мер по решению возникшей проблемы. Чрезвычайно важным, на наш взгляд, является и то, что в последние годы в современной России резко и в неблагоприятную сторону изменились взгляды на брак, семью и рождение детей. Поведение молодых людей характеризуется ранним сексуальным дебютом на фоне снижения уровня информированности и в целом санитарной культуры, что с неизбежностью ведет к нежелательным беременностям, в 70% случаев у девушек до 19 лет заканчивающихся искусственным прерыванием беременности или рождением нежеланных детей. Высокая толерантность к добрачным половым связям, частой смене половых партнеров, осложняющихся распространением ИППП, негативно отражается на репродуктивном здоровье молодых людей. В будущем это может привести к увеличению и невозможности реализации репродуктивного потенциала [1, 2, 3].

С одной стороны, разрушающее действие по отношению к своему репродуктивному здоровью неадекватным поведением в юном возрасте ставит под угрозу будущее материнство. С другой стороны, в современных социально-экономических условиях молодая женщина стремится быть экономически независимой, добиться карьерных высот, предпочитая это материнству, откладывает рождение первого ребенка на более старший и соответственно менее благоприятный для рождения первого ребенка возраст. Студентки находятся в наиболее благоприятном биологическом возрасте с точки зрения материнства, однако большинство из них не стремится это реализовать [4, 5]. Получается, что в борьбе биологического и социального побеждает социальное.

**Результаты исследования и их обсуждение**

В ходе исследования было выявлено, что из 920 опрошенных женщин в возрасте до 40 лет всего 346 родили детей и стали мамами, что составляет только 37,6 %. Такая низкая репродуктивная активность в наиболее благоприятном возрасте является одним из факторов демографического кризиса.

В предшествующем периоде у молодых женщин к достижению возраста 25 лет в подавляющем большинстве случаев рождалось 2 и более детей. Судя по результатам наших исследований ситуация не плавно, а скачкообразно (в одном поколении) изменилась. На приведенной ниже диаграмме это подтверждается (рис. 1).

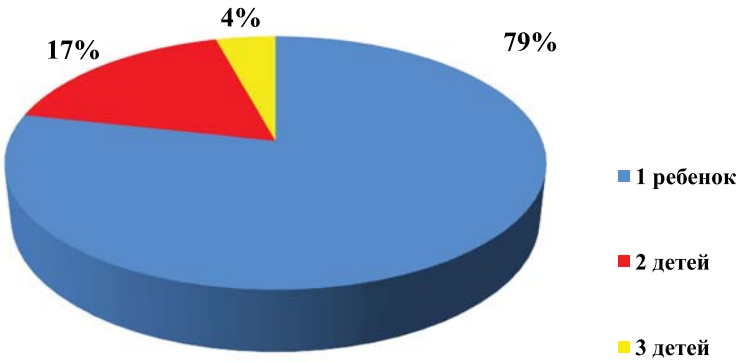



*Рис. 1. Структура числа детей у опрошенных молодых женщин в возрасте до 40 лет (в % к итогу)*

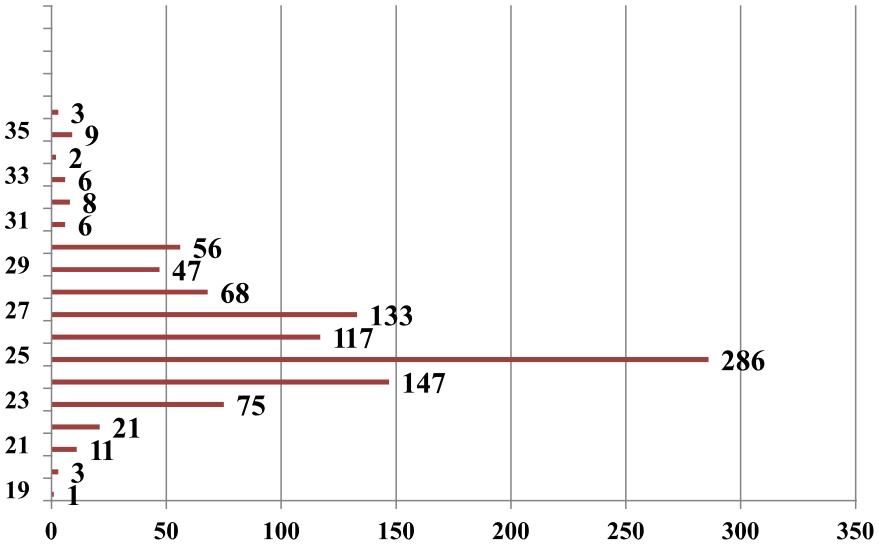



*Рис. 2. Возраст рождения первого ребёнка (на 100 опрошенных) (по результатам анонимного анкетирования)*

В большинстве случаев, у 79 % женщин, был один ребенок, у 17 % – было по два ребенка, троих детей имели лишь 4 % женщин.

При этом средний возраст рождения первого ребенка у уже состоявшихся мам составил 22,8 ± 0,47 года.

При анонимном анкетировании выяснялся вопрос о планируемом времени рождения первого ребенка для нерожавших женщин. Следует отметить, что 150 респонденток испытывали затруднения при ответе на этот вопрос. Однако в большинстве случаев молодые женщины указывали возраст в диапазоне 26–35 лет (86 ± 1,09 %), ссылаясь на то, что необходимо в первую очередь завершить обучение и получить специальность. Таким образом, средний прогнозируемый возраст для рождения первого ребенка по данным анонимного анкетирования составил 27,4 ± 0,16 года ($p \geq 95,5$ %).

Этот показатель почти на 3 года отличается от среднего возраста планирования второго ребенка студенток. Существенная разница между этими двумя возрастами планирования деторождения достоверна ($t \geq 3$). 80 % женщин признают существенное влияние учебы в вузе на планирование времени рождения детей. При этом осознается, что откладывание рождения на более старший возрастной период может неблагоприятно отразиться на здоровье будущих детей.

Негативные демографические процессы являются ответной реакцией населения на сложившиеся условия жизни в современном обществе. Непростая демографическая ситуация в стране, усугубляющийся по всем прогнозам ученых процесс депопуляции, обусловлены, наряду с высокой смертностью, сокращением рождаемости. Для обеспечения простого воспроизводства населения суммарный коэффициент рождаемости (число детей, рожденных в среднем одной женщиной за весь репродуктивный период с 15 до 49 лет) должен быть 2,14. (Каткова Н.Н., 2008, Щепин О.П. и соавт., 2002, Улумбекова Г.Э., 2009), т.е. с учетом потерь (детская смертность), свойственных настоящему периоду времени и прогнозируемому федеральной службой государственной статистики до 2025 года, увеличивающейся частоте первичного и вторичного бесплодия примерно одна треть всех женщин репродуктивного возраста должны иметь трех и более детей, а для увеличения численности населения и того больше – примерно половина женщин должны рожать более трех детей.

В приоритетах государственного развития и в разрабатываемом Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации проекте концепции развития отрасли ставится еще более сложная задача – за довольно короткий срок (до 2020 года) осуществить перелом в демографических процессах, и отрицательный баланс между рождаемостью и смертностью остановить, сделать положительным с достижением прироста численности населения. Это означает, что одна треть женщин репродуктивного возраста, способных к деторождению, должна иметь четверых и более детей. Отсюда, с учетом оптимальных промежутков между родами, следует, что процесс рождения первого ребенка необходимо сместить на более ранние возрастные периоды – до 20 лет.

Число детей в полных семьях должно возрасти как минимум в 2–3 раза по сравнению с ныне существующим, но для этого потребуется существенное повышение уровня благосостояния и жилищно-бытового обеспечения, а также изменение репродуктивных установок и поведения: ожидаемое число детей – это число детей, которое респондент «планирует» иметь в своей семье к концу репродуктивного периода. Показатель связан с репродуктивной перцепцией. Изучение планирования молодыми женщинами реализации своего репродуктивного потенциала показало, что большинство из опрошенных (56 %) желали бы родить только двоих детей. 26 % респонденток указали, что в их планы входит иметь троих детей, 12 % – остановятся на рождении одного ребенка, и только 4 % респонденток отметили, что планируют рождение больше троих детей, но вместе с тем 2 % женщин не намерены вообще иметь детей. По данным исследований Камаева И.А. (2002), каждая 8-я женщина в возрасте до 40 лет выразила нежелание иметь детей. По результатам полученных нами данных получается, что уровень материального обеспечения не оказывает существенного влияния на количество планируемых детей в будущем, что также подтверждает вычисленный критерий хи-квадрат $\chi^2 = 17,7$ при уровне значимости $p < 0,05$ ($\chi^2$ табличный = 18,3). Полученные нами данные свидетельствуют, что у студенток медицинского вуза потребности в рождении детей значительно ниже демографического императива и демографической потребности. Таким образом, среднее количество планируемых детей у женщин в возрасте до 40 лет составило 2,1 ± 0,01, что ниже уровня простого воспроизводства. Аналогичные данные были получены в отношении репродуктивных установок у женщин, проходивших лечение в гинекологическом отделении ЦРБ. Подавляющее большинство обследуемых студентов планировали иметь двоих детей (60,1 %) (рис. 3).

Несколько более высока репродуктивная установка у женщин, имеющих на момент исследования одного ребенка, и еще большая отмечена у молодых женщин, имеющих двоих детей, на рождение третьего.

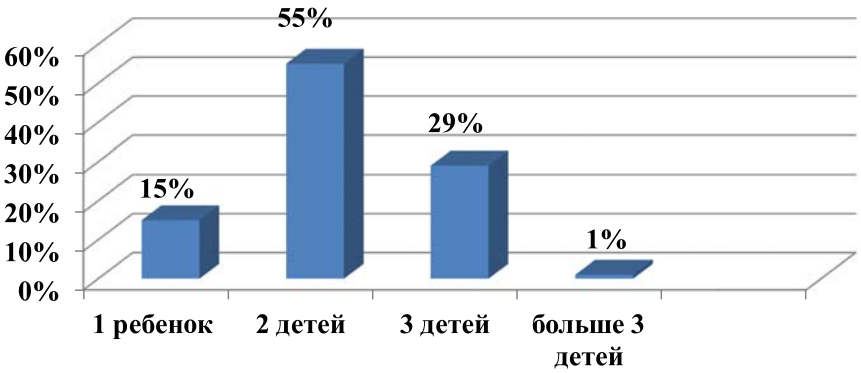



*Рис. 3. Количество детей, которое планируют обследованные женщины в возрасте до 40 лет (в % к итогу)*

## Выводы

Полученные результаты исследования позволяют сделать следующие выводы. Во-первых, при очень низкой мотивации молодых женщин к высокой репродуктивной активности, обеспечивающей простое воспроизводство, а тем более, прирост численности населения, рождение первого ребенка является определенно и достоверно стимулирующим фактором.

Во-вторых, рождение второго ребенка является стимулирующим фактом расширенного воспроизводства, т.е. увеличивает генеративный потенциал.

В-третьих, наблюдаемое и описанное нами труднообъяснимое высокое число абортов у, казалось бы, самой образованной и имеющей достаточно большой уровень специальных медицинских знаний женской части современного генеративного поколения является не отражением только безответственного социального поведения, а, видимо, более сложным явлением.

Таким образом, можно заключить, что рассмотренный вопрос нуждается в более глубоком и более детальном медико-социальном исследовании, поскольку очень важно найти возможность изменить репродуктивную перцепцию, социальное и гендерное поведение, что имеет большое значение, особенно в условиях демографического кризиса и депопуляции.

## Список литературы

1. Нестеренко Е.И., Соломатин Д.М. Искусственное прерывание беременности как фактор риска гинекологической заболеваемости женщин // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. – 2005 – № 1. – С. 38–43.

2. Петрова Л.И. Медико-социальное исследование инфекций, передающихся половым путем, в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. …канд. мед. наук. – Якутск, 2008. – 24 с.

3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты. – М.: Медицина, 1996. – 330 с.

4. Суханова Л.П. Динамика и структура репродуктивных потерь в России / Л.П. Суханова, И.С. Цибульская // Мать и дитя: материалы VI Российского форума. – М., 2004. – С. 640–641.

5. Сухих Г.Т., Адамян Л.В. Репродуктивное здоровье // Проблемы репродукции. – 2010. – С. 5–9.

## References

1. Nesterenko E.I., Solomatin D.M. Iskusstvennoe preryvanie beremennosti kak faktor riska ginekologicheskoj zabolevaemosti zhenshhin // Obshhestvennoe zdorov'e i profilaktika zabolevanij. 2005 no. 1. pp. 38–43.

2. Petrova L.I. Mediko-social'noe issledovanie infekcij, peredajushhihsja polovym putem v Respublike Saha (Jakutija): Avtoref. dis…kand.med.nauk. Jakutsk, 2008. 24 p.

3. Strizhakov A.N., Davydov A.I. Jendometrioz: klinicheskie i teoreticheskie aspekty. M.: Medicina, 1996 330 p.

4. Suhanova L.P. Dinamika i struktura reproduktivnyh poter' v Rossii / L.P. Suhanova, I.S. Cibul'skaja // Materialy VI Rossijskogo foruma «Mat' i ditja». M., 2004. pp. 640–641.

5. Suhih G.T., Adamjan L.V. Reproduktivnoe zdorov'e // Problemy reprodukcii. 2010. pp. 5–9.

**Рецензенты:**

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «ГЕРОНТОЛОГИЯ», г. Москва;

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации УО «Полоцкий государственный университет», председатель Белорусского республиканского общественного геронтологического объединения, г. Новополоцк.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 616.717.4/6.073.7-053.2

# ПРИМЕНЕНИЕ УЗ-КОНТРОЛЯ НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ

**Ситко Л.А., Зюзько А.В., Никонов В.М., Зюзько С.С.**

*БУЗОО «Городская детская клиническая больница № 3», Омск, e-mail: gdkb3omsk@rambler.ru*

Представлены результаты проспективного исследования использования ультразвукового метода исследования у 95 детей с переломами диафизов длинных трубчатых костей в возрасте от 1 дня до 14 лет. Оценены возможности УЗ-диагностики переломов у детей и УЗ-мониторинга процессов сращения переломов костей у детей, не уступающих по чувствительности и специфичности общепринятым рентгенологическим методам. Разработаны способы сопоставления отломков под ультразвуковым контролем в режиме реального времени при различных методах репозиции. Полученные результаты УЗ-мониторирования репаративных процессов в зоне перелома позволили выявить ранние стадии формирования костной мозоли. Динамическое УЗ-исследование позволяет своевременно диагностировать наличие повторных смещений отломков и своевременно корректировать лечение, что позволяет исключить риск поздних повторных репозиций. а также уменьшить проведение неоправданных повторных рентгенографий и тем снизить лучевую нагрузку у детей.

**Ключевые слова: ультразвуковой метод исследования, перелом кости, репозиция, репарация, цветовое картирование**

# APPLICATION OF ULTRASOUND MONITORING DURING TREATMENT OF LONG BONE FRACTURES IN CHILDREN

**Sitko L.A., Zyuzko A.V., Nikonov V.M., Zyuzko S.S.**

*BUZOO «Urban Children Clinical Hospital № 3», Omsk, e-mail: gdkb3omsk@rambler.ru*

The results of a prospective analysis of the use of ultrasound in 95 children with fractures of the diaphysis of long bones in age from 1 day to 14 years are introduced. The possibilities of ultrasonic diagnosis of fractures in children and ultrasound monitoring of fracture healing process is not lower than the sensitivity and specificity of the conventional radiographic techniques. The methods of reposition of the fragments under ultrasound monitoring in real time at various repositon methods are developed. The results of ultrasonic monitoring of reparative processes in the area of the fracture revealed the early stages of callus formation. Dynamic ultrasound examination allows time to diagnose the presence of secondary bone fragments displacement and correct treatment, which eliminates the risk of late repositioning and reduces unnecessary repeated x-rays and that reduces radiation exposure of children.

**Keywords: ultrasonic method of research, bone fracture, reposition, repair, color mapping**

Несмотря на то, что УЗ-метод широко и эффективно применяется во всех разделах хирургии, исследования по использованию его при переломах длинных трубчатых костей единичны [1, 2, 3, 4, 5]. В связи с этим большие возможности УЗИ для использования его на месте травмы, в ходе транспортировки и в стационаре диктуют настоятельную необходимость его применения при переломах длинных трубчатых костей, особенно у детей.

**Цель исследования** – изучить возможности применения ультразвукового метода для диагностики переломов трубчатых костей, УЗ-контроля репозиции отломков в режиме реального времени и УЗ-мониторинга стадий формирования костной мозоли с целью улучшения результатов лечения переломов и снижения лучевой нагрузки у детей.

## Задачи исследования

1. Разработать способ ультразвуковой диагностики переломов трубчатых костей у детей и контроля репозиции в режиме реального времени.

2. Исследовать возможности ультразвукового мониторинга процессов заживления переломов у детей разных возрастных групп в сравнении с клиническими и рентгенологическими методами.

3. Сравнить результаты лечения переломов длинных трубчатых костей у детей при использовании способа УЗ-мониторинга и общепринятого рентгенологического метода.

## Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре детской хирургии ОмГМА (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Писклаков А.В.), в отделении детской травматологии ГДКБ № 3 (главный врач – Сухарев А.Л.). Проведено проспективное исследование 95 детей с переломами диафизов длинных трубчатых костей (при минимальной выборке для рассматриваемых групп, определенной по номограмме Альтмана, составившей 80 человек) в возрасте от периода новорожденности до 14 лет, поступавших в клинику с 2009 по 2012 год. Все дети были разделены на четыре группы в зависимости от локализации поврежденного сегмента и две возрастные подгруппы (0–7 и 8–14 лет).

Для исследования клинической эффективности предложенного метода лечения переломов с использованием УЗ-контроля было проведено сравнительное проспективное рандомизированное исследование у 95 детей с переломами костей различных сегментов конечностей. Все пациенты были разделены на две сравниваемые когорты (простая рандомизация методом конвертов). Когорта I (основная группа $n = 48$)

включала в себя 12 детей с переломами плечевой кости, 21 ребенка – костей предплечья, 7 детей – бедренной кости и 8 детей с переломами костей голени. В когорте первичные и повторные репозиции проводились под контролем ультразвуковых исследований. Методы рентгеновской диагностики и контроля в этой группе проводили в стандартные сроки исключительно по требованиям медико-экономических стандартов (МЭС). Когорта II (группа сравнения $n = 47$) включала в себя 12 детей с переломами плечевой кости, 20 детей – костей предплечья, 7 детей – бедренной кости и 8 детей – с переломами костей голени. Данная когорта детей получала стандартное лечение. Общепринятый контроль репозиции и частота Р-исследований в этой когорте определялись с учетом клинических показаний. В каждой из когорт оценивалось количество первичных и повторных репозиций, число запоздалых репозиций после повторного смещения отломков на стадиях формирования костной мозоли, а также количество Р-исследований и суммарная лучевая нагрузка.

Рентгенологическое исследование проводилось на аппаратах CLINOMAT, Рентген-30, ТУР800, в условиях ОРИТ использовали палатные аппараты 9Л5. Исследование проводилось в сроки, обусловленные стандартами: при поступлении в клинику, после репозиции, осуществления иммобилизации конечности и перед выпиской из стационара. При неудовлетворительном положении отломков решался вопрос о повторной репозиции до достижения допустимого стояния. Ультразвуковое исследование выполнялось на аппаратах: Siemens G-60 и Sonoace 6000, портативном – Smart Eho в режиме реального времени с использованием широкополосных, высокочастотных линейных датчиков 8,0–12,0 МГц. УЗИ пациентов проводилось до и в процессе проведения репозиции в режиме реального времени, после ее завершения, а также во время и после необходимого вида иммобилизации. При гипсовой иммобилизации конечности датчик позиционировался на специально создаваемое для него «акустическое окно».

Оценка эффективности УЗ-метода в диагностике и мониторинге на этапах лечения переломов длинных трубчатых костей осуществлялась по общепринятым методам доказательной медицины (Р. Флетчер, 1998) с использованием непараметрических статистических методов.

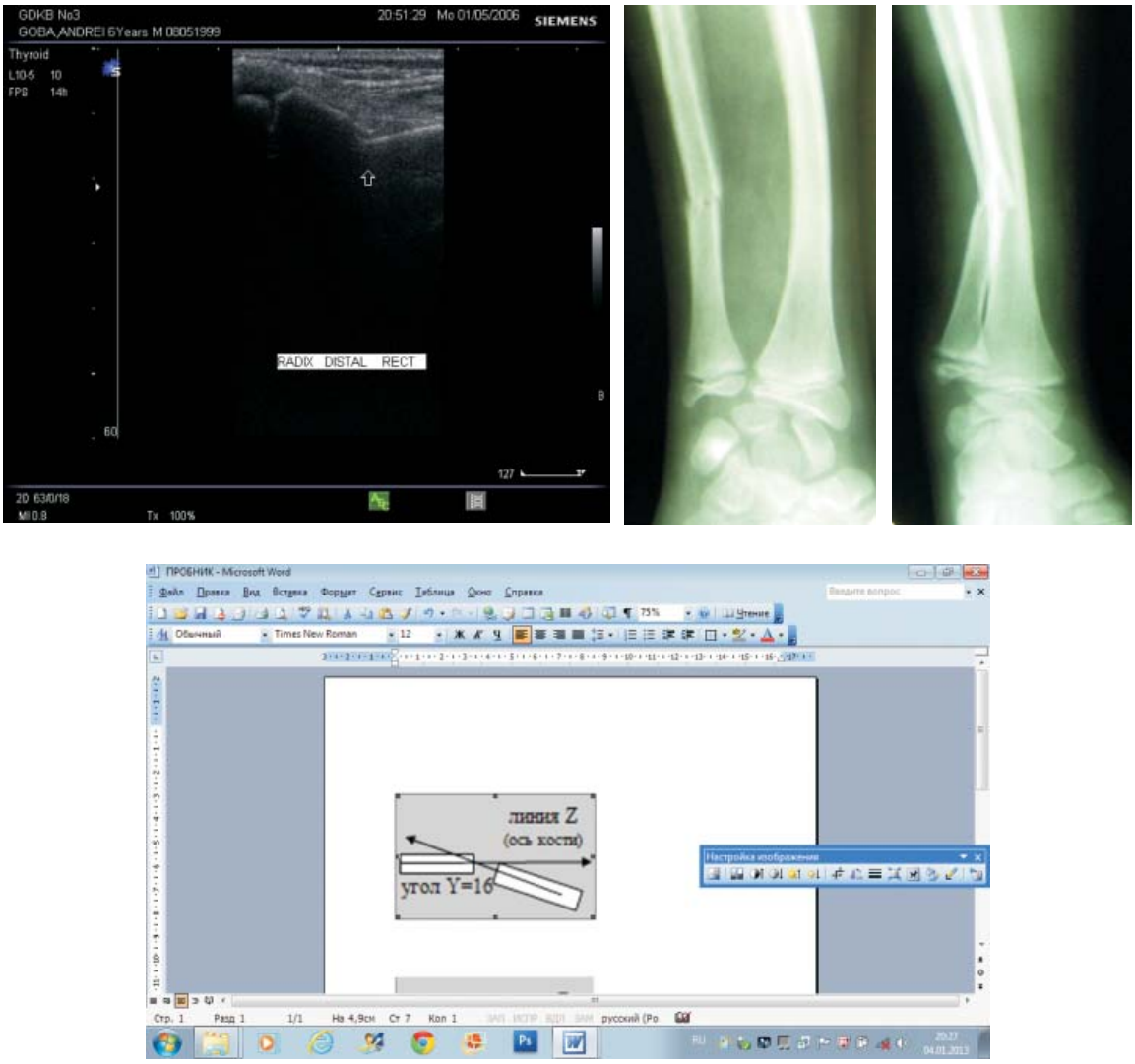



*Рис. 1. Перелом локтевой кости в ультразвуковом, рентгеновском и схематичном изображениях (угол деформации 16 градусов со смещением дистального отломка)*

**Результаты исследования и их обсуждение**

Для диагностики перелома и положения отломков нами предложен способ ультразвуковой диагностики (приоритетная справка ФГУ ФИПС № 2011146402 от 15.11.2011). Сигнал, отраженный от неповрежденного кортикального слоя кости представлялся на сонограммах в виде линейной непрерывной гиперэхогенной структуры. При переломе кости кортикальный слой представлен на сонограмме минимум двумя отрезками: левым и правым. Левый гиперэхогенный отрезок соответствовал проксимальному отломку поврежденной кости, продолжение линии которого образует линию Z, принимаемую нами за ось кости. Правый гиперэхогенный отрезок при переломе с угловым смещением расположен на сканограмме в другой плоскости. Продолженная линия этого гиперэхогенного отрезка (дистальный отломок) при пересечении с линией Z образует угол Y, являющийся углом отломков относительно оси кости. В зависимости от поверхности сканирования поврежденного сегмента легко определяется смещение дистального отломка кпереди, кзади, кнаружи или кнутри. Сравнительная картина перелома локтевой кости с наличием углового смещения отломков представлена на рис. 1.

В процессе выполнения репозиции осуществлялось разработанное нами УЗ-мониторирование положения отломков под контролем ультразвукового сканера в режиме реального времени. По данным сканирования в режиме реального времени при достижении расположения гиперэхогенных отрезков (проксимального и дистального отломков) в одной плоскости без углового смещения относительно друг друга (угол Y = 0°), репозиция считалась удовлетворительной. УЗ-мониторинг осуществлялся также в процессе выполнения иммобилизации (гипсовой повязкой или одного из видов вытяжения). Положение отломков после репозиции в ультразвуковом, рентгеновском и схематичном изображениях представлено на рис. 2.

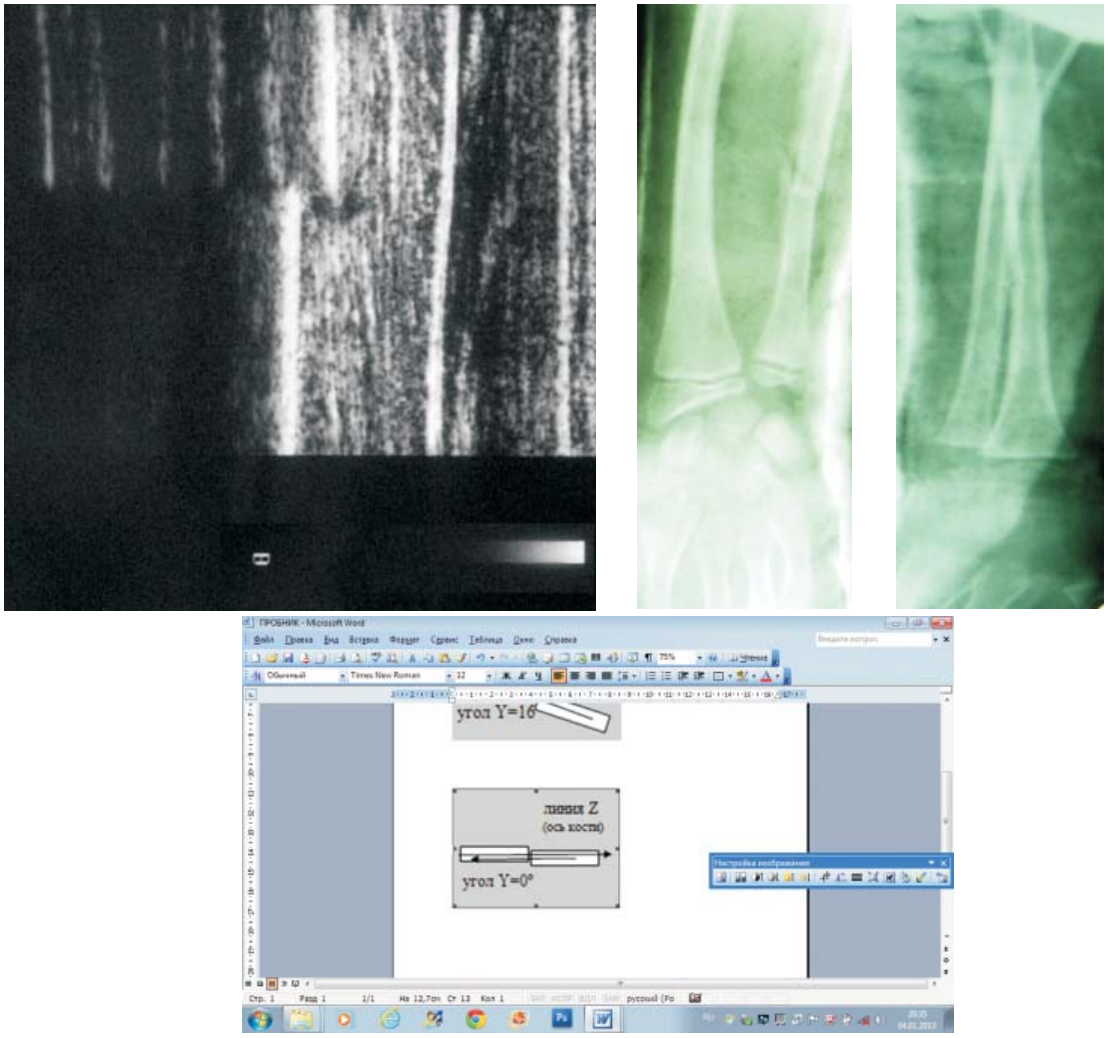



*Рис. 2. Перелом локтевой кости после репозиции (угловое смещение устранено)*

Предложенный способ УЗ-сканирования позволяет достоверно определять характер смещения отломков, контролировать устранение не только угловых смещений, но и смещений по ширине и длине. Диагностическая ценность УЗ-метода в верификации переломов диафизов длинных трубчатых костей у детей представлена в табл. 1.

**Таблица 1**

Диагностическая ценность УЗ-метода в верификации переломов костей (%), ($n$ = 95)

| Показатель (%) | Значение (%) |
|---|---|
| Отношение шансов (ОШ) | 0,00325 |
| Нижняя граница 95 % ДИ ОШ | 0,000064 |
| Верхняя граница 95 %ДИ ОШ | 0,001657 |
| Чувствительность | 100,0 |
| Специфичность | 100,0 |
| Диагностическая ценность положительного результата | 100,0 |
| Диагностическая ценность отрицательного результата | 100,0 |

Как видно из табл. 1, использование УЗИ для верификации переломов длинных трубчатых костей у детей характеризуется высокими показателями диагностической ценности, чувствительности и специфичности.

Использование УЗ-мониторинга этапов заживления переломов у детей позволило нам выделить и охарактеризовать новые, недоступные для общепринятых рентгенологических и клинических методов, стадии формирования костной мозоли. Стадия острого нарушения кровообращения, при которой в В-режиме определяется характер повреждения кости, степень смещения отломков и изменения со стороны мягких тканей в виде отёка, гематомы; в режиме ЦДК признаков наличия сосудов в зоне повреждения не выявлено.

Стадия восстановления местного кровообращения и ранних репаративных признаков: в В-режиме определялась периостальная реакция в виде наличия дополнительной линейной гиперэхогенной структуры, параллельно расположенной над линией перелома и гиперэхогенными отрезками (отломками). В режиме ЦДК – локация артериальных сосудов мышечного типа, систолическая скорость кровотока в которых не превышала 10 см/с, индекс периферического сопротивления – Ri = 0,56–0,75. В венах скорость кровотока составила 3–7 см/с.

Периостальная реакция и реакция васкуляризации достоверно выявлялись на 2,0–4,0 день в зависимости от возраста и сегмента конечности и были недоступны для Р-логических методов. Стадия усиления кровотока и формирования соединительнотканной мозоли: в В-режиме параоссально под периостальной реакцией определялась зона пониженной эхогенности сигнала, межотломковая щель представлена гипоэхогенным образованием с множественными мелкими до 1–2 мм гиперэхогенными сигналами в структуре (мозоль); в режиме ЦДК и при проведении спектральной допплерометрии отмечалось локальное усиление кровотока со скоростью кровотока в артериях $Vs$ = 12–19–23 см/с, в венах 5–9 см/с, RI = 0,57–0,66. Стадия ранних признаков формирования костной мозоли: в В-режиме в проекции сформировавшейся периостальной реакции определялись гиперэхогенные линейные структуры различного размера от 1–2 до 5–6 мм, частично отражающие ультразвуковой сигнал (зоны ранней оссификации при переходе остеоидной ткани в костную); в режиме ЦДК лоцировались артериальные сосуды со скоростью кровотока Vs = 16–19–26 см/с, венозные сосуды имели скоростные показатели 5–11 см/с, RI = 0,60–0,66. Стадия консолидации (выявляется и клинически, и рентгенологически): в В-режиме определялась гиперэхогенная линейная структура толщиной до 2,5–5 мм, соответствующая «заживлению» кортикального слоя. Ультразвук через новообразованную кость не проникал. В режиме ЦДК признаков наличия кровотока в параоссальных мягких тканях не выявляется. Сроки выявления ранних признаков формирования костной мозоли представлены в табл. 2.

Таким образом, ультразвуковые методы мониторинга этапов консолидации переломов позволяли выявлять первые признаки формирования костной мозоли со статистической достоверностью раньше, чем рентгенологические ($Z$ = 2,11681, $p < 0,034277$) и младшей возрастной группы.

С целью сравнения результатов лечения переломов костей при использовании предложенного нами способа УЗ-мониторинга и с применением общепринятого рентгенологического исследования, а также для оценки клинической эффективности данного способа было проведено проспективное исследование в двух когортах, сформированных простой рандомизацией. Сравнительные показатели клинической эффективности применения УЗ-мониторинга при переломах трубчатых костей представлены в табл. 3.

Таким образом, применение ультразвуковой диагностики переломов и мониторинга консолидации у детей в отличие от клинических и общепринятых рентгеноло-

гических методов позволило снизить риск поздних повторных репозиций от 18 до 100%, в зависимости от сегмента конечности, а также повысить относительную пользу предложенного способа мониторинга от 4 до 8% для лечения детей.

**Таблица 2**

Сроки выявления первых признаков формирования костной мозоли при разных способах контроля (в зависимости от сегмента конечности и возраста ребенка)

| Локализация перелома | Сроки первых признаков формирования костной мозоли в возрастных подгруппах | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | клинические | | рентгенологические | | ультразвуковые | |
| | от 0 до 7 лет | от 8 до 14 лет | от 0 до 7 лет | от 8 до 14 лет | от 0 до 7 лет | от 8 до 14 лет |
| | Me(Q1; Q3) | Me(Q1; Q3) | Me(Q1; Q3) | Me(Q1; Q3) | Me(Q1; Q3) | Me(Q1; Q3) |
| Плечевая кость ($n$ = 24) | 24,0 (20,0; 28,0) | 30,0 (28,0; 30,0) | 11,0 (10,0; 18,0) | 16,0 (11,0; 18,0) | 8,0 (6,0; 15,0) | 11,0 (9,0; 13,0) |
| Предплечье ($n$ = 41) | 21,0(19,5; 28,0) | 28,0 (25,5; 30,0) | 10,0 (9,5; 10,5) | 14,0 (11,0; 15,0) | 8,0 (7,5; 11,5) | 10,0 (9,3; 15,0) |
| Бедренная кость ($n$ = 14) | 28,0(22,0; 38,5) | 42,0 (36,0; 42,0) | 12,0 (10,3; 18,0) | 19,0 (18,5; 21,5) | 9,0 (7,5; 18,8) | 14,0 (10,0; 25,0) |
| Кости голени ($n$ = 16) | 42,0 (38,5; 42,8) | 56,0 (47,8; 62; 0) | 12,0 (11,8; 21,5) | 14,0 (11,0; 18,0) | 10,0 (9,5; 13,0) | 12,0 (9,0; 19,5) |

Примечания: Me – медиана; Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль,

**Таблица 3**

Показатели клинической эффективности применения метода УЗ-мониторинга при переломе плечевой кости

| Исходы (после начала формирования костной мозоли) | ЧИЛ | ЧИК | СОР/ПОП | САР/ПАП |
|---|---|---|---|---|
| Поздняя повторная репозиция (плечевая кость, $n$ = 24) | 0,0 | 0,08 | 100% | 0,08 |
| Своевременная репозиция (плечевая кость, $n$ = 24) | 1,0 | 0,92 | 8% | 0,08 |
| Поздняя повторная репозиция (предплечье, $n$ = 41)) | 0,0 | 0,05 | 100% | 0,05 |
| Своевременная репозиция (предплечье, $n$ = 41) | 1,0 | 0,95 | 5% | 0,05 |
| Поздняя повторная репозиция (бедренная кость, $n$ = 14) | 0,14 | 0,17 | 18% | 0,03 |
| Своевременная репозиция (бедренная кость, $n$ = 14) | 0,86 | 0,83 | 4% | 0,03 |
| Поздняя повторная репозиция (кости голени, $n$ = 16) | 0,13 | 0,25 | 48% | 0,12 |
| Своевременная репозиция (кости голени, $n$ = 16) | 0,87 | 0,75 | 16% | 0,12 |

Примечание. ЧИЛ – число исходов в группе лечения, ЧИК – число исходов в группе контроля, СОР – снижение относительного риска; САР – снижение абсолютного риска; ПОП – повышение относительной пользы; ПАП – повышение абсолютного риска.

Среднее количество Р-графий в основной группе ($M$ = 48) составило 2,6 ± 0,21, в группе сравнения ($M$ = 47) – 4,6 ± 0,5, при ошибке $p < 0,031$, таким образом снизилось на 54,2%. Средняя лучевая нагрузка в основной группе ($M$ = 48) – 2,6 ± 0,21, в группе сравнения ($M$ = 47) – 0,0106 ± 0,012, при ошибке $p < 0,025$, таким образом снизилась на 51,1%.

## Заключение

Разработанный способ УЗ-диагностики переломов длинных трубчатых костей у детей с УЗ-мониторингом положения отломков и этапов репозиции позволяет в режиме реального времени корригировать процесс и результаты репозиции, выявить и на ранних этапах лечения своевременно устранить повторные или неприемлемые смещения отломков.

Использование УЗ-мониторинга процессов заживления переломов у детей позволило выделить и охарактеризовать новые недоступные для общепринятых рентгенологических и клинических методов исследования стадии формирования костной мозоли: стадию острого нарушения микроциркуляции; стадию восстановления местного кровообращения и ранних репаративных признаков; стадию усиления кровотока и формирования соединительнотканной мозоли.

Применение УЗ-диагностики переломов и УЗ-мониторинга консолидации в отличие от клинических и общепринятых рентгенологических методов позволяет снизить риск запоздалых повторных репозиций с 18 до 100% в зависимости от сегмента конечности, исключить запоздалый переход на оперативные методы лечения, а также

повысить на 4–8 % относительную пользу предложенного способа УЗ-контроля при уменьшении количества рентгенографий и при существенном снижении лучевой нагрузки в процессе диагностики и лечения переломов у детей.

При неосложненных переломах костей у новорожденных и детей младшего возраста использование УЗИ в процессе диагностики и лечения позволяет обойтись без применения рентгенологических методов.

### Список литературы

1. Зюзько А.В., Никонов В.М., Лукаш А.А. Ультразвуковая диагностика переломов длинных трубчатых костей у детей // Медицинская визуализация. – 2009. – № 5. – С. 53–59.

2. Зюзько А.В., Ситко Л.А., Никонов В.М. и др. Ультразвуковая диагностика переломов длинных трубчатых костей у детей с мониторингом репозиции и репарации // Медицинская визуализация. – 2012. – № 6. – С. 112–119.

3. Зюзько А.В. Совершенствование лечения переломов длинных трубчатых костей путем использования УЗ-мониторинга репозиции и процессов формирования костной мозоли у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2013. – С. 23.

4. Мельцин И.И., Выборнов Д.Ю.,Гуревич А.И. Динамика остеорепарации при различной степени стабильности остеосинтеза переломов длинных трубчатых костей нижних конечностей у детей // Детская хирургия. – 2010. – № 1. – С. 30–33.

5. Синицына Н.В., Ватолин К.В., Выборнов Д.Ю. Ультразвуковая характеристика репаративного остеогенеза при переломах длинных трубчатых костей предплечья у детей. // Детская хирургия. – 2011. – № 3. – С. 15–18.

### References

1. Zyuzko A.V., Nikonov V.M., Lukash A.A. Ultrazvukovaya diagnostika perelomov dlinnykh trubchatykh kostey u detey // Meditsinskaya vizualizatsiya. 2009. no. 5. pp. 53–59.

2. Zyuzko A.V., Sitko L.A., Nikonov V.M. i dr. Ultrazvukovaya diagnostika perelomov dlinnykh trubchatykh kostey u detey s monitoringom repozitsii i reparatsii//Meditsinskaya vizualizatsiya. 2012. no. 6. pp. 112–119.

3. Zyuzko A.V. Sovershenstvovanie lecheniya perelomov dlinnykh trubchatykh kostey putem ispolzovaniya UZ-monitoringa repozitsii i protsessov formirovanita kostnoy mozoli u detey: Avtoref. dis. kand.med. nauk. Omsk, 2013. pp. 23.

4. Meltsin I.I., Vybornov D.Yu., Gurevich A.I. Dinamika osteoreparatsii pri razlichnoy stepeni stabilnosti osteosinteza perelomov dlinnykh trubchatykh kostey nizhnich konecynostey u detey // Detskaya khirurgiya. 2010. no. 1. pp. 30–33.

5. Sinitsyna N.V., Vatolin K.V., Vybornov D.Yu. Ultrazvukovaya kharakteristika reparativnogo osteogeneza pri perelomakh dlinnykh trubchatykh kostey predplechy u detey. //Detskaya khirurgiya. 2011. no. 3. pp. 15–18.

**Рецензенты:**

Цап Н.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской хирургии, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства России, г. Екатеринбург;

Аксельров М.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии, травматологии и анестезиологии, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 21.03.2014.

УДК 616.12-009.3-057.3

# ОЦЕНКА УРОВНЯ СИСТЕМНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЗМА ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ СЛУЖБЫ

**Смагулов Н.К., Мухаметжанов А.М., Умер Ф.У.**

*Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, e-mail:a.muhamed@bk.ru*

Работа посвящена математической оценке системного взаимодействия организма военнослужащих срочной службы. Объект исследования – военнослужащие срочной службы. Был проведен анализ взаимоотношений параметров исполнительных механизмов, относящихся к одной или разным ФС гомеостатического уровня взаимодействия. Для каждого этапа обследования рассчитывались парные коэффициенты корреляции в матрице признаков. Выявлено, что служба в вооруженных силах протекает на фоне напряжения различных систем организма и уровень напряжения зависит от этапов прохождения служебной деятельности. Наиболее высокое напряжение отмечается на начальном этапе. Самый высокий уровень функционального напряжения организма военнослужащих на начальном периоде прохождения воинской службы. Процесс адаптации у городских военнослужащих протекал за счет активизации показателей, характеризующих нервно-эмоциональную активность. Лучше адаптируются к воинской службе военнослужащие из сельской местности.

**Ключевые слова: военнослужащие, срочная служба, системное взаимодействие, функциональное напряжение**

# LEVEL OF ASSESSMENT OF SYSTEMIC INTERACTION OF ORGANISM OF MILITARY PERSONS

**Smagulov N.K., Mukhametzhanov A.M., Umer F.U.**

*Karaganda State Medical University, Karaganda, e-mail: a.muhamed@bk.ru*

Work is devoted to the mathematical assessment of systematic interaction of organism of military servicemen. Object of research – military personnel. Analyzed the relationship of parameters of working mechanisms related to one or various PS of homeostatic level of interaction. For each phase of the survey calculated Double coefficients of correlation in the matrix of signs. Revealed that military service proceeds on the background of tension of the various systems of the body and tension level depends on the phases of passing service activity. The highest tension observed at the initial stage. The highest levels of functional stress of organism of servicemen exist at initial period of military service. The process of adaptation in urban soldiers flowed through enhanced indicators describing neuro-emotional activity. Better adapted to military service are the military personnel from the rural areas.

**Keywords: military personnel, emergency service, system interaction, functional stress**

Для изучения сложных многофакторных явлений в последнее время в медицине и в частности в физиологии и гигиене труда все более широкое применение находит системный подход. Смысл системного подхода состоит в том, что каждый элемент системы должен представляться как автономно функционирующий, и его деятельность подчинена общему плану работы системы для получения полезного конечного результата [1, 2].

Использование системного подхода позволяет поднять эмпирические исследования на качественно новый уровень познания, количественно оценить роль каждого отдельного фактора в формировании общего эффекта, а также установить наличие (или отсутствие) корреляционных связей между факторами, сопровождающими воинскую службу, и функциональным состоянием организма [3]. Для этого изучаемое явление рассматривается как система, состоящая из отдельных элементов, связанных между собой определенными качественными либо количественными зависимостями. Системный ответ организма на воздействующие факторы профессиональной деятельности отражает процесс адаптации военнослужащего к условиям его жизнедеятельности и состояние его функциональных систем, характеризует различную степень адаптации [4]. Количественное описание системного ответа организма человека на факторы среды жизнедеятельности позволяет непосредственно перейти к определению цены его адаптации, т.е. степени напряжения регуляторных механизмов и величине израсходованных функциональных резервов [5].

Таким образом, система «военнослужащий – воинская часть – среда» представляет собой сложное многофакторное явление, в котором факторы воздействуют на организм военнослужащих комплексно, с эффектами их взаимного суммирования либо потенцирования. Изучение уровня здоровья военнослужащего требует использования математических методов его количественной оценки, т.е. определения здоровья как эффективности процесса адаптации организма к новым условиям его жизнедеятельности.

**Цель работы:** математическая оценка системного взаимодействия организма военнослужащих срочной службы.

## Материалы и методы исследования

Объект исследования – военнослужащие срочной службы в возрасте 18–22 года, разделенные на 2 группы: ранее проживавшие в городе и в сельской местности. Всего было обследовано 92 юноши. Исследования проводились на 1-м (первый этап), 6–7 (второй этап) и 11–12 месяцах (третий этап) срочной воинской службы, по месту проживания – городские и сельские.

Физиологические исследования проводились во время прохождения воинской службы, в течение недели на протяжении всего исследования, в каждой отобранной группе контингента. Исследование включило в себя 256 человеко-наблюдений.

Физиологические исследования включали:

1) измерение основных показателей физического развития военнослужащих (рост, вес, индекс физического состояния – ИФС);

2) изучение индивидуально-психологических особенностей учащихся по методике Г.Д. Айзенка (1992), определение личностной тревожности по методике Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина;

3) текущее функциональное состояние оценивалось с помощью теста многофакторного шкалирования САН (субъективная оценка самочувствия, активности и настроения), определение реактивной тревожности по методике Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина;

4) измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, частоты пульса (ЧП) до и после дозированной нагрузки, подсчет индекса Руфье;

5) математический анализ сердечного ритма по Р.М. Баевскому;

6) измерение показателей функционального состояния умственной работоспособности (корректурная таблица В.Я. Анфимова);

7) ручная динамометрия с определением мышечной силы и мышечной выносливости;

8) оценка нервно-психической неустойчивости – акцентуации – с помощью личностного опросника «НПН-А»;

9) оценка заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ).

В работе анализирован характер, сила и количество парных линейных корреляционных связей. Для наглядности выявляемой структуры меж- и внутрисистемных связей использовали метод корреляционных плеяд. Расчет оценок коэффициентов парной корреляции и уравнений регрессии производился на компьютере по стандартным программам Snatistica 6.0. Значимость коэффициентов корреляции в зависимости от степеней свободы определялась по таблицам критических значений (значимыми считались связи при $p < 0,05$).

## Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки уровня функционального напряжения организма военнослужащих в процессе прохождения воинской службы, физиологической оценки «цены» достигнутого приспособительного результата был использован метод сквозного корреляционного анализа (или, как, многие его называют, многомерного анализа) между физиологическими параметрами. Как показал анализ числа меж- и внутрисистемных корреляционных связей (рис. 1), у военнослужащих отмечалось превышение числа межсистемных связей над внутрисистемными (23/12), что свидетельствует об имеющемся функциональном напряжении организма во время прохождения воинской службы. И это напряжение отмечается на межсистемном уровне, т.е. для поддержания гомеостаза на должном уровне работает ряд систем в синхронном режиме, вызывая определенное напряжение в них.

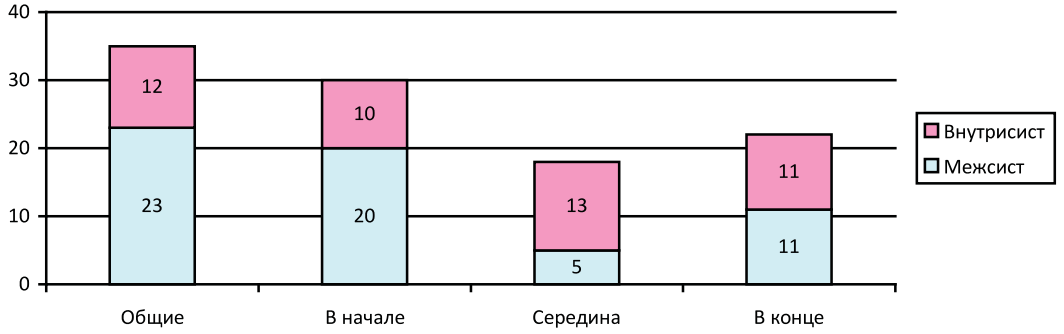



*Рис. 1. Соотношение коэффициентов меж- и внутрисистемной корреляции у военнослужащих в динамике прохождения воинской службы*

В динамике прохождения воинской службы у военнослужащих отмечались не только различия в количественном отношении общего числа корреляционных связей, но и изменения в процентном соотношении меж- и внутрисистемном уровне. Так, в начале прохождения службы отмечалось превышение межсистемных над внутрисистемными связями, что соответствует описанному выше функциональному напряжению организма военнослужащих в первые месяцы. При этом напряжение отмечалось преимущественно на межсистемном уровне. Как видно на рисунке, число межсистемных связей в начале прохождения службы составляло 20, в то время как внутрисистемных было 10. В середине срока прохождения службы отмечалось существенное

снижение общего числа корреляционных связей, а в процентном соотношении преобладали внутрисистемные связи (внутри – 13, 5 – межсистемные связи).

В конце службы отмечалось незначительное повышение общего числа корреляционных связей, что также согласуется с описанным выше незначительным функциональным напряжением организма в период ожидания окончания воинской службы. При этом отмечался паритет на внутри- и межсистемных уровнях (11/11). Период ожидания требует определенной «цены», но он намного ниже «цены», которую военнослужащий платит на начальном этапе, в периоде врабатывания.

Анализ системного вклада в систему регуляции адаптационной деятельности военнослужащих показал, что в общем адаптационный процесс осуществлялся с существенным преобладанием нервно-эмоциональной активности (50%), нежели сердечно-сосудистой системы (25%) или ЦНС (25%) (рис. 2). Следовательно, адаптационный процесс осуществлялся больше за счет эмоциональной сферы деятельности, чем физических факторов. Т.е. военнослужащий в первую очередь перестраивает свою эмоциональную сторону адаптивного процесса, после чего адаптируется к физическому компоненту, смене режима жизнедеятельности и т.д.

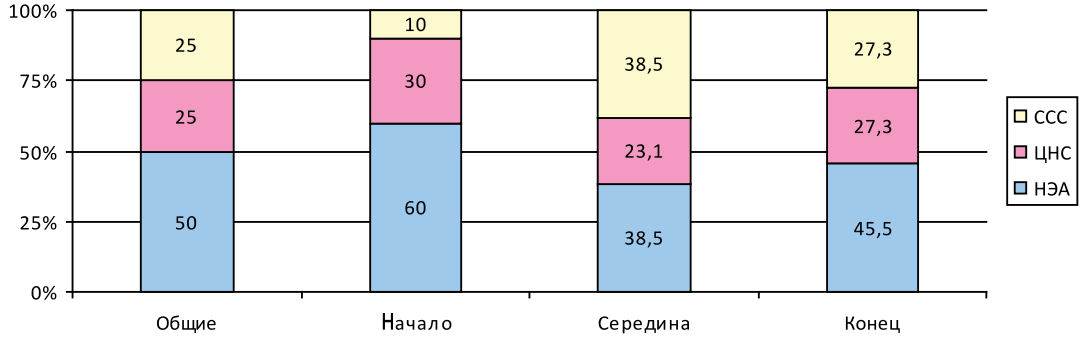



*Рис. 2. Соотношение коэффициентов внутрисистемной корреляции по системам в динамике прохождения воинской службы*

Наиболее отчетливо это проявляется в начальном периоде прохождения воинской службы, где отмечается значительное превалирование напряжения со стороны нервно-эмоциональной активности. Так, число корреляционных связей в процентном соотношении составляло у показателей, характеризующих нервно-эмоциональную активность составляло 60%, в то время как у показателей, характеризующих активность сердечно-сосудистой системы и ЦНС, составляло соответственно 10/30%.

В середине прохождения воинской службы отмечалось существенное снижение напряжения со стороны нервно-эмоциональной активности до 38,5% и увеличение процента активности сердечно-сосудистой системы (38,5%) и ЦНС (23,1%). Как видно из анализа полученных результатов (рис. 2), в адаптивный процесс активно включается сердечно-сосудистая система, поскольку, как уже говорилось, одним из ведущих факторов, сопутствующих воинской службе, является физический фактор, требующий определенного напряжения со стороны данной системы. В конце воинской службы отмечалось увеличение активности нервно-эмоционального компонента (до 45,5%), в то время как активность сердечно-сосудистой системы и ЦНС была на одинаковом уровне (по 27,3%).

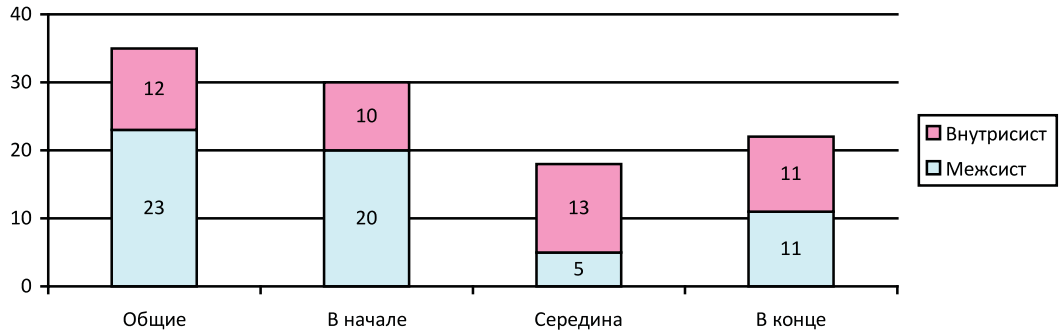



*Рис. 3. Соотношение коэффициентов меж- и внутрисистемной корреляции у военнослужащих в зависимости от места жительства*

Анализ системного взаимодействия в зависимости от прежнего местожительства выявил существенные различия. Так, наибольшее число корреляционных связей отмечалось у городских военнослужащих (42), причем преимущественно за счет межсистемных связей (30) (рис. 3). У сельских военнослужащих число меж- и внутрисистемных связей существенно не отличалось (11/9). Со стороны отдельных систем существенные различия отмечались только у сердечно-сосудистой системы и ЦНС (рис. 4).

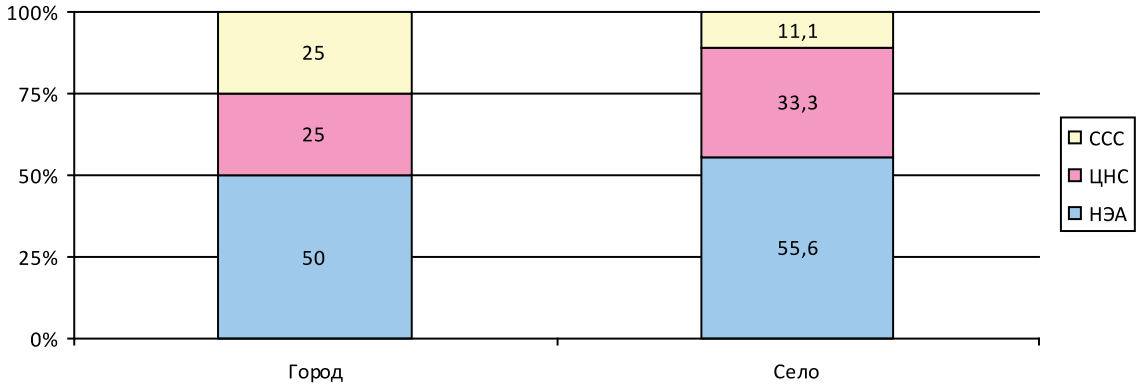



*Рис. 4. Соотношение коэффициентов внутрисистемной корреляции по системам в зависимости от места жительства*

Так, если в процентном соотношении у городских и сельских военнослужащих состояние нервно-эмоциональной активности существенно не различалось (50 и 55,6 % соответственно), то у остальных систем отмечались существенные различия. Так, у городских военнослужащих сердечно-сосудистая система и ЦНС напрягались в равном процентном соотношении (по 25 %). У сельских военнослужащих более активно взаимодействовала ЦНС (33,3 %), у сердечно-сосудистой системы активность была на уровне 11,1 %. Следовательно, процесс адаптации у городских военнослужащих протекал за счет активизации в первую очередь показателей, характеризующих нервно-эмоциональную активность, а у сердечно-сосудистой системы и ЦНС активность хоть и была значительно меньше, но на равных уровнях активности. В то время как у сельских, несмотря на более низкое общее число корреляционных связей, уровень активности был обусловлен в первую очередь за счет показателей, характеризующих нервно-эмоциональную активность, как и у общегрупповых показателей, так и ЦНС, хотя и в меньшей степени.

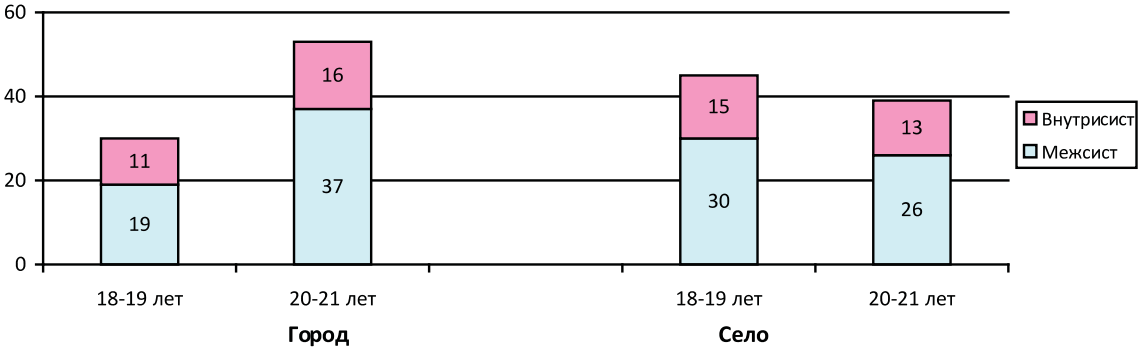



*Рис. 5. Соотношение коэффициентов меж- и внутрисистемной корреляции в зависимости от возраста военнослужащих*

Как показал дальнейший анализ военнослужащих по возрастным категориям, отмечались существенные различия только у городских военнослужащих (рис. 5). Так, у городских военнослужащих в возрасте 18–19 лет общее число корреляционных связей было значительно меньше, чем в возрастном диапазоне 20 лет и более (30/53 соответственно). У обеих возрастных категорий отмечалось превалирова-

ние межсистемных связей над внутрисистемными, с большим преобладанием у второй возрастной категории (у первой возрастной группы – 19/11, у второй – 37/16). Следовательно, вторая возрастная группа имела более высокую «цену» адаптации, чем первая. У сельских военнослужащих существенных различий в общем числе корреляционных связей не отмечалось (45/39). В то же время отмечалось преобладание межсистемных связей над внутрисистемными в первой возрастной группе. Следовательно, у сельских военнослужащих первой возрастной категории (18–19 лет) «цена» адаптации была выше, чем у второй возрастной категории.

При оценке посистемного вклада в адаптационный процесс существенных различий не отмечалось у городских военнослужащих. Здесь отмечался несколько больший процент нервно-эмоциональной активности (60,0 %) и меньший – у ЦНС (10,0 %) (рис. 6). У сельских военнослужащих отмечались существенные различия. Если в первой возрастной группе все системы были активизированы приблизительно в равной степени, то во второй возрастной группе превалировала нервно-эмоциональная активность (50,0 %), затем в порядке убывания следовали ЦНС (30,0 %) и сердечно-сосудистая система (20,0 %). Следовательно, у сельских военнослужащих уровень гомеостаза поддерживался за счет большей активизации нервно-эмоционального компонента.

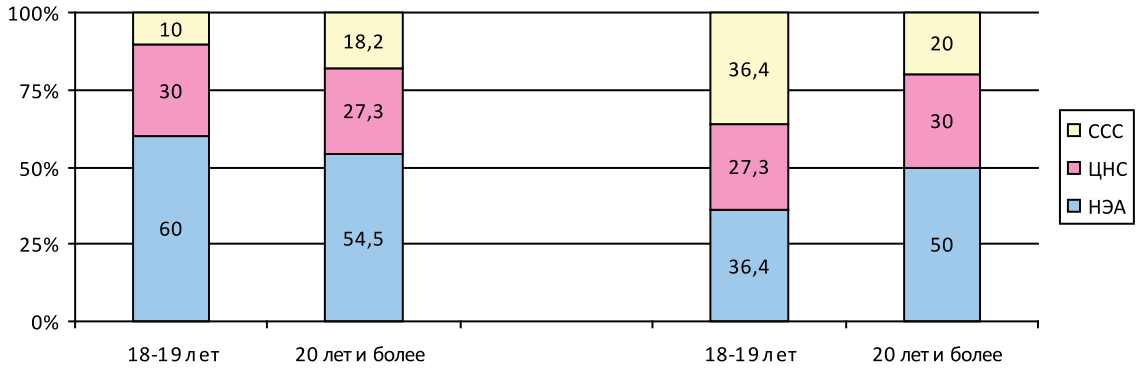



*Рис. 6. Соотношение коэффициентов внутрисистемной корреляции по системам в зависимости от возраста военнослужащих*

Таким образом, можно констатировать, что использование метода корреляционного анализа структур внутри- и межсистемного взаимодействия позволило получить качественную характеристику функционального напряжения и получить дополнительное подтверждение результатов предыдущих разделов о том, что уровень напряжения организма военнослужащих зависит от этапа прохождения воинской службы, возраста, места жительства, а также выявить, за счет каких систем происходит поддержание гомеостаза на должном уровне, какие системы активизируются в большей мере, что позволяет оценить «энергетическую стоимость» полезного приспособительного результата, коим является успешность прохождения воинской службы.

## Выводы

1. Служба в вооруженных силах протекает на фоне напряжения различных систем организма, и уровень напряжения зависит от этапов прохождения служебной деятельности. Наиболее высокое напряжение отмечается на начальном этапе.

2. У военнослужащих отмечалось функциональное напряжение организма во время прохождения воинской службы, о чем свидетельствует превышение числа межсистемных связей над внутрисистемными (23/12). Самый высокий уровень функционального напряжения организма военнослужащих на начальном периоде прохождения воинской службы, затем, по степени выраженности, идет заключительный этап и замыкает цикл – срединный этап.

3. Наибольшее число корреляционных связей отмечалось у городских военнослужащих (42), причем преимущественно за счет межсистемных связей (30). Адаптационный процесс осуществлялся за счет эмоциональной сферы деятельности, т.е. военнослужащий в первую очередь перестраивает свою эмоциональную сторону адаптивного процесса, после чего адаптируется к физическому компоненту, смене режима жизнедеятельности и т.д.

## Список литературы

1. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. – М.: Наука, 1980. – 196 с.

2. Судаков К.В. Теория функциональных систем как методологическая основа оценки физиологических показателей состояния здоровья человека в различных условиях жизнедеятельности. // Разумов А.Н., Покровский В.И. (ред.). Здоровье здорового человека: научные основы восстановительной медицины. – М.: ООО Риф «САНЭД».– 2007. – С. 81– 91.

3. Смагулов Н.К., Смагулов М.Н. Математическая оценка системного взаимодействия организма учащихся школы для одаренных детей «Дарын» при эмоциональном стрессе // Астана медициналык журналы. – 2005. – № 4. – С. 31– 36.

4. Судаков К.В. Информационные взаимосвязи функциональных систем организма в норме и при эмоциональном напряжении. В кн.: Крыжановский Г. Н. (ред.) Дисрегуляционная патология: Руководство для врачей и биологов. – М.: Медицина, 2002. – С. 176– 187.

5. Ковалько Г.Н., Фомин Н.А. Системный подход к изучению сложных биологических объектов и психофизиологических явлений. – Челябинск, 1991. – 79 с.

## References

1. Anokhin P.K. Uzlovyye voprosy teorii funktsionalnoy sistemy. M.: Nauka, 1980. 196 p.

2. Sudakov K.V. Teoriya funktsionalnykh sistem kak metodologicheskaya osnova otsenki fiziologicheskikh pokazateley sostoyaniya zdorovya cheloveka v razlichnykh usloviyakh zhiznedeyatelnosti. // V kn.: Razumov A.N., Pokrovskiy V.I. (red.). Zdorovye zdorovogo cheloveka: nauchnyye osnovy vosstanovitelnoy meditsiny. M.: OOO Rif «SANED».2007. pp. 81– 91.

3. Smagulov N.K., Smagulov M.N. Matematicheskaya otsenka sistemnogo vzaimodeystviya organizma uchashchikhsya shkoly dlya odarennykh detey «Daryn» pri emotsionalnom stresse // Astana meditsinalyk zhurnaly. 2005. no. 4. pp. 31– 36.

4. Sudakov K.V. Informatsionnyye vzaimosvyazi funktsionalnykh sistem organizma v norme i pri emotsionalnom napryazhenii. V kn.: Kryzhanovskiy G. N. (red.) Disregulyatsionnaya patologiya: Rukovodstvo dlya vrachey i biologov. M.: Meditsina, 2002. pp. 176– 187.

5. Kovalko G.N., Fomin N.A. Sistemnyy podkhod k izucheniyu slozhnykh biologicheskikh obyektov i psikhofiziologicheskikh yavleniy. Chelyabinsk, 1991. 79 p.

**Рецензенты:**

Жаутикова С.Б., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда;

Конкабаева А.Е., д.м.н., профессор кафедры физиологии Карагандинского государственного университета, г. Караганда.

Работа поступила в редакцию 26.03.2014.

УДК 614.2:616.006-004

# ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**[2]Трифонова Н.Ю., [3]Бутрина В.И., [1,4]Люцко В.В.**

*[1]Медицинский центр «Ваша клиника», Москва, e-mail: vasiliy_l@mail.ru;*
*[2]ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, e-mail: trf-natalya@yandex.ru;*
*[3]НОУ ВПО «Евразийский открытый институт», Москва, e-mail: butrina-vera@mail.ru;*
*[4]ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА РФ, Москва*

Рост онкологической заболеваемости среди населения заставляет искать пути наиболее эффективных методов не только ранней диагностики, но и методов адекватного и корректного лечения. В этой связи важным является выявление психологических особенностей онкобольного и выработка мер социальной поддержки. При проведении социальной поддержки онкологических больных с учётом их психоэмоционального состояния были достигнуты положительные результаты. Оценка эффективности психологической помощи выражалась в улучшении эмоционального и физического состояния больных, снижении болевых ощущений, в возможности разрешить проблемы, в перестройке мировоззрения, принятии своего положения, нормализации отношений с родственниками и окружающими. Установлено позитивное влияние социальной поддержки на мотивацию больных к лечению, на снижение вероятности досрочного прекращения химиотерапии в группах риска и на контролируемое лечение онкопатологии в целом. Однако реализация этого и многих других противоэпидемических и лечебных мероприятий невозможна без достаточного финансирования со стороны государства.

**Ключевые слова: онкопатология, рост заболеваемости, психологические особенности, социальная поддержка**

# THE IMPACT OF SOCIAL SUPPORT ON THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS

**[2]Trifonova N.J., [3]Butrina V.I., [1,4]Liutsko V.V.**

*[1]Medical klinicheskaja center «Your clinic», Moscow, e-mail: vasiliy_l@mail.ru;*
*[2]IPO GBOU «MGMU Perva's VPO of I.M. Sechenov», Moscow, e-mail: trf-natalya@yandex.ru;*
*[3]NOU VPO «Euroasian open institute» (EAOI), Moscow, e-mail: butrina-vera@mail.ru;*
*[4]FGBOU DPO IPK FMBA RF, Moscow*

Growth of cancer incidence among the population makes the search for the ways of the most effective methods of not only early diagnosis, but also methods of adequate and correct treatment. In this regard, it is important to identify the psychological peculiarities of the patient and the development of measures of social support. When conducting social support for cancer patients, taking into account their psycho-emotional state, positive results were achieved. Evaluation of the effectiveness of psychological assistance is expressed in the improvement of emotional and physical condition of the patients, reducing pain, in the possibility of solving the problems in the rebuilding of the worldview, the adoption of its Statute, the normalization of relations with relatives and others. The positive effect of social support on the motivation of patients to treatment, to reduce the probability of early termination of chemotherapy in high-risk groups and the controlled treatment of oncological pathology in general. However the implementation of this and many other anti-epidemic and therapeutic measures is not possible without adequate funding from the state.

**Keywords: oncopathology, increased illness, psychological characteristics, and social support**

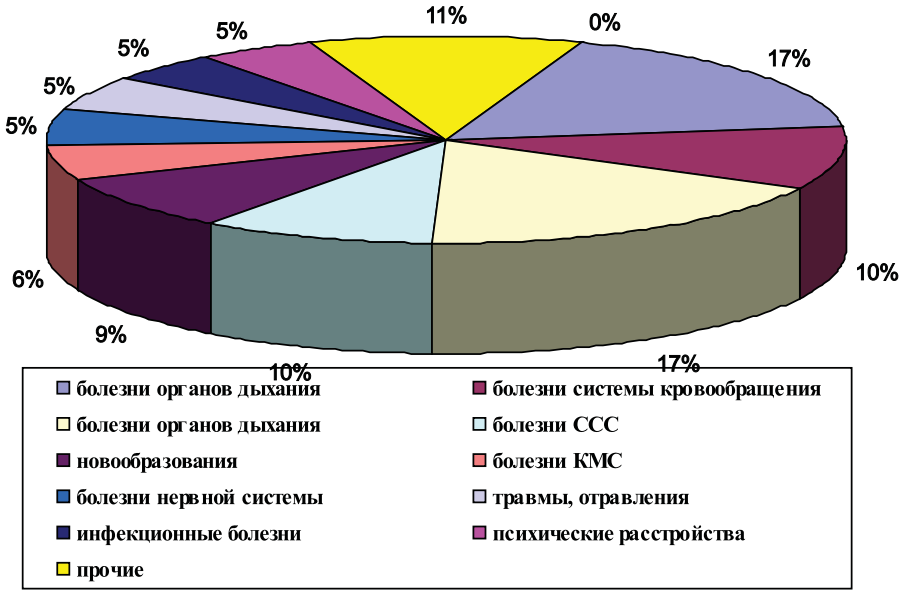
Интенсификация всех сфер жизнедеятельности человека конца XX – начала XXI веков сопровождалась информационным «взрывом», обилием межличностных контактов, высокой психоэмоциональной нагрузкой, которые являлись той неблагоприятной основой, на которую пришлось реформирование общественной системы с его еще более отягощенными последствиями [1, 2, 3, 4]. Прежде всего социально-экономические факторы последних десятилетий отразились на здоровье населения.

В Российской Федерации ежегодно впервые выявляется около 480000 больных с различными онкологическими заболеваниями, средний возраст умерших от рака составляет у мужчин 64,2 года, у женщин – 63,7 лет. Более 40 % впервые выявленных злокачественных новообразований имеют III–IV стадию заболевания. Умирает более 300000 больных, из них до 75 % нуждались в паллиативной помощи, и только каждый пятый пациент смог её получить [1, 2, 5].

## Результаты исследования и их обсуждение

Рассматривая здоровье как социальную, экономическую, политическую, медицинскую и общечеловеческую ценность, следует отметить, что к началу нового века нам достался в наследство низкий потенциал здоровья всего населения страны. За последние 5 лет общая заболеваемость населения России постоянно растет: она увеличилась с 77199,7 на 100 тыс. населения в 2008 году до 79471,1 на 100 тыс.

населения в 2012 году. В структуре заболеваемости, наряду с большой долей болезней органов дыхания (24,2%), кровообращения (13,3%) и пищеварения, а также заболеваний костно-мышечной системы, глаз, мочеполовой системы, болезней кожи и подкожной клетчатки, стабильно третье место занимают новообразования (11,7%) (рисунок).




*Структура заболеваемости населения России (в % к итогу)*

Такие же тенденции происходят и в наиболее значимых для страны регионах – Москве и Московской области. Так, за период с 2008 по 2012 гг. общая заболеваемость населения увеличилась с 63668,8 на 100 тыс. жителей области до 68293,7 на 100 тыс. жителей области. В г. Москве этот показатель за указанный период имел тенденцию некоторого снижения с 73194,9 на 100 тыс. жителей города в 2008 г. до 71695,6 на 100 тыс. жителей города в 2012 г., хотя темп снижения незначительный (2,1%).

На этом фоне угрожающей выглядит современная ситуация по новообразованиям, занимающим лидирующие позиции в структуре заболеваемости. Так, за указанный период с 2008 по 2012 гг. заболеваемость онкологическими болезнями по стране возросла с 1012,2 на 100 тыс. населения до 1156,6 на 100 тыс. населения, по Московской области с 814,3 на 100 тыс. жителей до 905,7 на 100 тыс. жителей, а в Москве этот показатель имеет лидирующие позиции и составил 1279,8 на 100 тыс. жителей столицы (в сравнении с 2008 годом – 880,3 на 100 тыс. жителей столицы), т.е. темп прироста составил 45,4%.

Это связано прежде всего с низкой эффективностью лечения, ростом распространенности лекарственной устойчивости и увеличением числа несвоевременного выявления онкопатологии из-за плохой диагностики врачами общей лечебной сети.

Проведенным анализом установлено, что большинство умерших от злокачественных новообразований составляют мужчины – 63%, женщины – 37% – в 2008 г. В 2012 г.: мужчины – 68%, женщины – 32%.

Определенный интерес вызывает распределение по возрастным группам. Основными являются группы пожилых людей 60–69 лет (23,39% – 2008 г. и 21,11% – 2012 г. соответственно среди мужчин и женщин), а также 70 лет и старше (43,95% – 2008 г. и 38,10% – 2012 г.). Несколько меньше группа 50–59 лет (20,16% – 2008 г. и 24,87% – 2012 г.) и 40–49 лет (7,66% – 2008 г. и 12,70% – 2012 г.). Меньше всего представлена категория 30–39 лет (3,63% – 2008 г. и 1,72% – 2012 г.) и до 30 лет (1,21% – 2008 г. и 2,87% – 2012 г. соответственно среди мужчин и женщин).

По данным медицинской статистики, за последние 20 лет уровень заболеваемости различными формами рака в России среди мужчин вырос на 47%, а среди женщин – на 35%. При этом более трети онкологических больных умирает в течение года, поскольку заболевание выявляется на поздних стадиях, когда возможности его лечения, как правило, уже упущены. Известно, что если злокачественное новообразование (ЗН)

диагностировано на первой или второй стадии, то летальный исход в течение года наступает у 8–12%, на третьей – у 58%, а на четвертой – у 86%. Своевременно начатая терапия позволяет полностью излечить некоторые виды онкозаболеваний и значительно увеличить продолжительность жизни больных с другими формами ЗН, поэтому раннее выявление онкологической патологии – одна из приоритетных задач для врачей всех специальностей.

Все вышесказанные неблагоприятные тенденции в 30,0% случаев происходят из-за прерывания больными начатого лечения. Этот факт и способствовал внедрению в ряде районов Московской области программы социальной поддержки онкологических больных, которая направлена на выработку понятия «онкологическая настороженность».

Врач любого лечебно-профилактического учреждения должен при осмотре каждого своего пациента исключить симптомы, подозрительные на злокачественную опухоль. Такую же настороженность обязан проявлять каждый человек по отношению к самому себе. Может быть и обратная ситуация – часто пациенты поздно обращаются к врачу, при этом теряя драгоценное время. В широких кругах населения сложилось ошибочное мнение, что диагноз «рак» равносилен смертному приговору, но при выявлении злокачественных новообразований на ранних стадиях с ними можно успешно бороться и добиваться стойкого выздоровления и полной социально-трудовой реабилитации.

Современные эффективные схемы лечения больных включают использование лучевой терапии, хирургического лечения, химиотерапии. При использовании химиопрепаратов ЗН практически излечимы, если диагноз больному поставлен в первой-второй стадиях развития болезни. Если диагноз ставится в третьей-четвертой стадиях, затраты на лечение оказываются значительно выше, а эффективность от лечения резко снижается. Канцерогенез в большинстве органов и тканей – процесс многостадийный, возникает в организме генетически предрасположенного человека под воздействием вредных факторов окружающей среды.

Важным разделом оказания медицинской и социальной помощи онкобольным является психологическая поддержка в зависимости от типа психического состояния больного, что возможно в отделении паллиативной помощи.

Для определения объема психологической помощи больным, поступающим в отделение паллиативной помощи, проводится психодиагностическое исследование. Его задачей является: комплексное изучение личностных реакций на онкозаболевание больного в процессе лечения, его психического состояния, анализ структуры его значимых переживаний и обоснование необходимости включения в структуру паллиативного лечения клинико-психологической помощи, ее объема, вида, формы.

Так в период с 2010 по 2012 гг. через кабинет психолога в городской онкологической больнице № 62 (Красногорский район Московской области) прошло 43 инкурабельных больных по поводу различных онкологических заболеваний, в том числе больных в терминальной стадии. Состояние больных характеризовалось тревожным ожиданием, в эмоциональной сфере отмечались страхи различного содержания, реакции гнева и агрессии, аутоагрессии, имели место затяжные периоды тягостного настроения, тоски, безысходности, вплоть до мучительной фрустрации и суицидальных мыслей. Часто психические состояния сами больные оценивали как трудно-преодолимые, нерегулируемые волевым усилием. Тяжелая степень психотических расстройств, подчас достигающая уровня психотической симптоматики, вызывала необходимость назначения врачом нейролептиков и антидепрессантов.

Наибольшие трудности лечения представляются у больных с преобладанием шизоидных особенностей характера. Наличие разнообразных страхов, паранойяльности, идей «сглаза», «порчи». Эти больные чаще других требуют комбинированного воздействия психотерапии с психофармакологическими средствами.

Больные с тревожно-мнительными чертами характера являются наиболее уязвимыми и склонными к тяжелым психогенным реакциям. Их аффект чаще направлен на себя. Отмечаются высокие показатели тревожности по причине общей астенизации, депрессивности.

Аффект эпилептоидных больных чаще направляется на окружающих, поэтому они требуют особого внимания и настороженности в плане возможных агрессивных реакций. Высокие показатели трудно сдерживаемой ненаправленной агрессии.

Больные с истероидными чертами при кажущейся легкости купирования переживаний имеют тенденцию к их быстрому повторному возникновению. Однако в целом, несмотря на впечатляющую яркость переживаний, эти больные самодостаточны, и тяжелые формы психогенных расстройств у них редки.

Наилучший эффект от применения психологического воздействия отмечается

у больных с циклоидными чертами личности. Они реалистично воспринимают свое состояние, и переживание различных чувств (отрицания, агрессии, депрессии) не длится долго, протекает циклично. Вид оказываемой помощи: работа с состояниями – психологическое консультирование, в некоторых случаях – приемы гештальттерапии, экзистенциальная терапия, релаксация, направленное воображение, внутренний диалог с болью, визуализация, основы саморегуляции и др.

## Выводы

Таким образом, при проведении социальной поддержки онкологических больных с учётом их психоэмоционального состояния были достигнуты положительные результаты. Оценка эффективности психологической помощи выражалась в улучшении эмоционального и физического состояния больных, снижении болевых ощущений, в возможности разрешить проблемы, в перестройке мировоззрения, принятии своего положения, нормализации отношений с родственниками и окружающими.

Установлено позитивное влияние социальной поддержки на мотивацию больных к лечению, на снижение вероятности досрочного прекращения химиотерапии в группах риска и на контролируемое лечение онкопатологии в целом. Однако реализация этого и многих других противоэпидемических и лечебных мероприятий невозможна без достаточного финансирования со стороны государства.

## Список литературы

1. Жуков А.Е. Разработка организационных подходов к совершенствованию паллиативной помощи пациентам в условиях крупного промышленного города / А.Е. Жуков, Л.Ф. Молчанова, Е.А. Воронова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5; URL:www.science-education.ru/111-10679.

2. Жуков А.Е., Молчанова Л.Ф., Злобина Г.М. Состояние паллиативной помощи инкурабельным онкобольным и разработка подходов по ее совершенствованию: информационное письмо. – Ижевск, 2013. – С. 14 (свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности № 11.13 от 29.10.2013).

3. Шамсудинов, Р.С. Оценка консультативно-диагностической помощи населению в республиканской консультативной поликлинике // Здравоохранение РФ. – 1988. – № 11. – С. 24–26.

4. Шанин И.А., Лавров Н.Г. Методика разработки целевых программ развития целевых комплексных программ развития специализированной медицинской помощи // Мет. реком. – Новосибирск, 1991.

5. Элланский Ю.Г., Савина Е.М., Пакус И.О. Обоснование потребности в объемах стационарзамещающих технологий для взрослого городского населения // Проблемы реализации концепции развития здравоохранения и мед. науки в Российской Федерации. Роль кафедр соц. медицины, организации и экономики здравоохранения: сб. мат. Всеросс. конф. заведующих кафедрами социальной медицины, организации и экономики здравоохранения. – М., 1997. – С. 231–233.

## References

1. Zhukov A.E. Razrabotka organizacionnyh podhodov k sovershenstvovaniju palliativnoj pomoshhi pacientam v uslovijah krupnogo promyshlennogo goroda / Zhukov A.E., Molchanova L.F., Voronova E.A. // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2013. no. 5; URL:www.science-ducation.ru/111-10679.

2. Zhukov A.E., Molchanova L.F., Zlobina G.M. Sostojanie palliativnoj pomoshhi inkurabel'nym onkobol'nym i razrabotka podhodov po ee sovershenstvovaniju: informacionnoe pis'mo. Izhevsk, 2013. pp. 14 (svidetel'stvo o registracii ob#ekta intellektual'noj sobstvennosti no. 11.13 ot 29.10.2013).

3. Shamsudinov R.S. Ocenka konsul'tativno-diagnosticheskoj pomoshhi naseleniju v respublikanskoj konsul'tativnoj poliklinike // Zdravoohranenie RF, 1988, no. 11, pp. 24–26.

4. Shanin I.A., Lavrov N.G. Metodika razrabotki celevyh programm razvitija celevyh kompleksnyh programm razvitija specializirovannoj medicinskoj pomoshhi.// Met. rekom., Novosibirsk, 1991.

5. Jellanskij Ju.G., Savina E.M., Pakus I.O. Obosnovanie potrebnosti v ob#emah stacionarzameshhajushhih tehnologij dlja vzroslogo gorodskogo naselenija. Sb. «Problemy realizacii koncepcii razvitija zdravoohranenija i med. nauki v Rossijskoj Federacii. Rol' kafedr soc. mediciny, organizacii i jekonomiki zdravoohranenija» // Mat. Vseross. konf. zavedujushhih kafedrami social'noj mediciny, organizacii i jekonomiki zdravoohranenija. Moskva, 1997, pp. 231–233.

**Рецензенты:**

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва;

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации, УО «Полоцкий государственный университет», председатель Белорусского республиканского общественного геронтологического объединения, г. Новополоцк.

Работа поступила в редакцию 06.03.2014.

УДК 613.632

# ОБЗОР ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКРОЛЕИНА В БИОСРЕДАХ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ЗАДАЧ БИОМОНИТОРИНГА

**Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Заверненкова Е.О.**

*ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, e-mail: root@frisk.ru*

Проведен аналитический обзор научной литературы по определению микроколичеств акролеина в биологических средах различными инструментальными методами. Установлено, что с целью осуществления биомониторинговых исследований анализ свободного и связанного акролеина проводится в моче, тканях, цельной крови, плазме и сыворотке. Для определения акролеина в биологических средах в настоящее время в основном используют методы высокоэффективной жидкостной и газовой хроматографии. Высокая реакционная способность свободного акролеина определяет специфику подготовки проб. В зависимости от способа пробоподготовки матрицы анализируют непосредственно акролеин или его производное. Предпочтение отдается высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим или ультрафиолетовым детектором в сочетании с реакцией дериватизации. Высокая чувствительность определения обеспечивается флуориметрическим детектированием за счет способности производных акролеина к флуоресценции.

**Ключевые слова: акролеин, биосреды, методы анализа, дериватизация, газовая и жидкостная хроматография**

# REVIEW OF THE PHYSICAL -CHEMICAL METHODS ACROLEIN DETERMINATION IN BIOLOGICAL SAMPLES FOR BIOMONITORING

**Ulanova T.S., Karnazhitskaya T.D., Zavernenkova E.O.**

*Federal budget scientific institution «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies», Perm, e-mail: root@frisk.ru*

The analysis of scientific literature concerning acrolein trace amount determination in biological samples with different instrumental methods was carried out. It is established that acrolein determination is carried out in urine, tissue, blood, plasma and serum. Methods of a hight performance liquid chromatography and gas chromatography are generally used for determination of acrolein in biological samples. The high reactivity of free acrolein determines the specific sample preparation. Methods consists of direct acrolein analysis or its derivative. The preference is given to a hight performance liquid chromatography with the fluorimetric or ultra-violet detection in combination with derivatization reaction. High sensitivity of determination is provided with ability of acrolein derivatives to fluorescence.

**Keywords: acrolein, biological samples, methods of analysis, derivatization, gas and liquid chromatography**

Угроза здоровью человека и его благосостоянию, связанная с загрязнением окружающей среды, является в настоящее время одной из самых актуальных проблем. По данным ВОЗ, загрязнение окружающей среды обуславливает во всем мире примерно 25 % всех заболеваний, при этом на долю детей приходится более 60 %, вызванных этой причиной. В докладах экспертов Всемирной организации здравоохранения по критериям качества окружающей среды в связи с воздействием на организм человека наиболее токсичных соединений рекомендуется проводить биомониторинг с определением их содержания в биосредах [2]. Исследование биосред человека на содержание компонентов антропогенной нагрузки в большей степени определяется точностью и чувствительностью существующих аналитических методов определения.

К числу приоритетных загрязнителей окружающей среды относится акролеин (класс опасности 2) – простейший ненасыщенный альдегид, который поступает в окружающую среду с выбросами автотранспорта, предприятий органического синтеза, химического, нефтехимического, электротехнического, литейного и ряда других производств [1, 3]. Немаловажное значение имеет загрязнение акролеином воздуха жилых и служебных помещений, связанное с выделением этого соединения из высокотемпературных полимерных материалов, бумаги и текстильных изделий, табачного дыма, при приготовлении пищи (жарка, копчение) [1, 3]. В условиях хронической экспозиции акролеин оказывает общераздражающее, аллергенное, мутагенное, эмбриотоксическое действие, [3].

Следует отметить, что акролеин является естественным метаболитом организма человека, он образуется эндогенно в процессе окисления биогенных полиаминов. Другой источник образования – биотрансформации лекарственных препаратов [9].

Для оценки риска воздействия акролеина на здоровье человека в условиях хронической экспозиции актуальным является определение содержания акролеина в биологических средах населения, проживающих

на территориях с различным уровнем воздействия. Решение этой задачи связано с разработкой и совершенствованием химико-аналитических методов, обеспечивающих высокую чувствительность, селективность и надежность определения.

**Цель исследования** – провести аналитический обзор физико-химических методов определения акролеина в биологических средах, представленных в отечественной и зарубежной литературе.

**Обзор аналитических методов.** Для определения акролеина в биологических средах в настоящее время используют в основном методы высокоэффективной жидкостной и газовой хроматографии. В зависимости от способа пробоподготовки матрицы анализируют непосредственно акролеин или его производное. Обобщенные сведения хроматографических методов определения акролеина приведены в таблице.

Хроматографические методы определения акролеина в биологических средах

| Образец | Пробоподготовка | Метод анализа | Диапазоны и предел обнаружения | Процент открываемости | Источник литературы |
|---|---|---|---|---|---|
| Моча | Мочу нагревают до 80 °С, отбирают пары и вводят непосредственно в газовый хроматограф | ГХ/МС[а] | 0,056–0,28 мкг/дм$^3$ | 7–87,9 % (100 нМ) | [9] |
| Моча | В мочу добавляют реагент для дериватизации (м-аминофенол/гидроксиламин/сульфат железа) и нагревают до 100 °С в течение 15 минут | ВЭЖХ/ФЛД[б] | 1–20 мкг/дм$^3$ | 99–104.1 % | [8] |
| Моча | Мочу центрифугируют, высушивают и перерастворяют в воде. Анализируют метаболит акролеина – 3-гидроксипропил-цистеин | ВЭЖХ/УФ[в] | 1,25 мг/дм$^3$ | Нет данных | [9] |
| Плазма | В плазму добавляют реагент ламинарин в 0,1 М растворе серной кислоты, экстрагируют метиленхлоридом, высушивают, перерастворяют в ацетонитриле | ВЭЖХ/ФЛД | 5,6 мкг/дм$^3$ | 78-82 % | [9] |
| Ткани | Гомогенизированные ткани смешиваются с реактивом 2,4-ДНФГ[г], дериват экстрагируют хлороформом. Экстракт высушивают и перерастворяют в метаноле | ВЭЖХ/УФ | < 0,2 нг (в 0,5 см$^3$ метанола) | 4,6–43,8 % (8 мг акролеина) | [5] |

Примечания: а – газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием, [б] – высокоэффективная жидкостная хроматография с флуориметрическим детектированием, в – высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектированием, г – 2,4-динитрофенилгидразин.

Метод прямого обнаружения акролеина в моче разработан Sakura и др. [10]. В процессе анализа образец мочи объемом 0,5 см$^3$ нагревают до 80 °С, переводят акролеин в паровоздушную среду над жидкостью. Пары анализируются с использованием метода ГХ/МС, который обеспечивает чувствительность обнаружения от 1 до 5 нм (0,056–0,28 мкг/дм$^3$) акролеина в моче. Процент открываемости составляет 7–87,9 %. Авторами была отмечена невоспроизводимость результатов из-за различной способности акролеина переходить в паровую фазу из различных образцов мочи во время нагревания.

Авторы Boor P. и Ansari G. [5] разработали метод обнаружения нанограммовых количеств акролеина в биологических образцах. Реагент для дериватизации 2,4-динитрофенилгидразин инкубируют с гомогенатом печени или почек в течение короткого периода времени. Производное акролеина с ДНФГ затем экстрагируют из образцов хлороформом. Анализ акролеина

осуществляют путем элюирования на обращенно-фазной колонке с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и обнаружению аддукта по ультрафиолетовому поглощению. Предел обнаружения < 0,2 нг в 0,5 см$^3$ метанола. Мешающее влияние могут оказывать другие альдегиды и кетоны.

Известен способ определения акролеина при взаимодействии его с реагентом ламинарином в 0,1 М растворе серной кислоты, экстракции деривата метиленхлоридом, высушивании и растворении в ацетонитриле. Анализ проводится методом ВЭЖХ/ФЛД. Предел обнаружения 5,6 мкг/дм$^3$, процент открываемости 78–82 % [1].

Авторы Blair E. Miller и Neil D. Danielson [4] предлагают предколоночную ВЭЖХ дериватизацию виниловых альдегидов (акролеина, кротонового альдегида и метакролеина), присутствующих в спиртовых напитках, с использованием реагента антрона. Преимущество данного реагента – в его селективности по отношению к непредельным альдегидам, т.к. реакция дериватизации идет по двойной связи. Проведенные авторами исследования показали, что для полной реакции дериватизации с антроном достаточно 10 мин при комнатной температуре. Разделение образующихся при этом флуоресцирующих производных бензантрона достигнуто на колонке с обращенной фазой $C_{18}$. Предел обнаружения альдегидов при флуориметрическом детектировании достигает 0,005 ppm.

Большое количество методов анализа свободного акролеина основано на его взаимодействии с 3-аминофенолом в кислой среде и анализе производного акролеина – 7-гидроксихинолина. Методы отличаются высокой чувствительностью и селективностью [7, 8, 6].

Sameer Al-Rawithi с соавторами [8] предлагают определение акролеина в моче в виде производного, образующегося при взаимодействии с 3-аминофенолом в присутствии гидроксиламина и сульфата железа при нагревании до 100 °С в течение 15 минут. Анализ акролеина в виде флуоресцирующего производного проводят методом ВЭЖХ/ФЛД. В качестве подвижной фазы используют смесь 0,05 М раствора 2-х основного фосфата аммония (pH = 2,5), ацетонитрила и метанола в соотношении 90:6:2 (об. %). Выход регистрируют флуориметрически при длине волны возбуждения и излучения 360 и 495 нм соответственно. Авторы метода исследовали условия проведения реакции дериватизации и предложили оптимальный вариант для максимального образования производного в моче. Диапазон измеряемых концентраций 1–20 мкг/см$^3$. Процент открываемости 99–104,1 %.

Kaori Sakata, Keiko Kashiwagi, Shahara Sharmin и др. [7] исследовали содержание пуртесцина, его метаболита акролеина и аминооксидазы в плазме крови пациентов с почечной недостаточностью. В процессе пробоподготовки плазму крови тщательно очищают от эритроцитов: кровь, содержащую 1 мг/мл динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, центрифугируют со скоростью 1500 об/мин 30 минут при температуре 4 °С. Определение свободного акролеина проводят в виде его производного, для чего реакционную смесь (0,2 мл), содержащую 0,1 мл плазмы, 23 мМ 3-аминофенола, 43 мМ гидроксиламина гидрохлорида и 1,5 N хлористоводородную кислоту, кипятят 10 мин. Измерение образующегося производного акролеина – 7-гидроксихинолина проводят методом ВЭЖХ, отбирая для анализа 0,08 см$^3$ супернатанта после центрифугирования реакционной смеси. Анализируют обработанную пробу на жидкостном хроматографе с флуориметрическим детектором при длине волны возбуждения 358 нм и длине волны эмиссии 510 нм.

В работе Gugliucci A. и соавторов [6] описывается методика флуориметрического определения акролеина в плазме и сыворотке крови. К отобранной крови добавляют цитрат натрия (5 ммоль/л) или динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (5 ммоль/л) в качестве антикоагулянта. Кровь центрифугируют при 1600 g, при температуре 4 °С в течение 7 минут, и разделенную сыворотку или плазму немедленно анализируют, или подвергают замораживанию до –80 °С до проведения анализа. Далее акролеин подвергается реакции с 3-аминофенолом в кислотной среде. К 250 мм$^3$ сыворотки добавляют 70 мм$^3$ 8М HCl и 70 мм$^3$ 3-аминофенол-гидроксиламина, центрифугируют при 10000 g, выдерживают в течение 30 минут при 4 °С, далее 30 минут при 37 °С. Анализ проводят при длине волны возбуждения 350 нм и эмиссии 505 нм. Калибровочный график на акролеин выполняют в этих же условиях. Анализ проводят на спектрофлуориметре SPECTRAmax Gemini XPS с программным обеспечением SOFTmax PRO (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA).

Стоит отметить, что в организме человека акролеин может находиться не только в свободном, но и в связанном виде. Анализ акролеина в связанном виде основан на его определении в виде метаболитов, например, S-(3-гидроксипропил)-L-цистеина.

Alarcon (1976) [10] разработал метод определения метаболита акролеина в моче – 3-гидроксипропилмеркаптуровой кислоты. Метод заключается в подкислении мочи для преобразования метаболита в S-(3-гидроксипропил)-L-цистеин, количество которого можно определить с помощью аминокислотного анализатора.

Sanduja и др. (1989) [10] определял метаболит акролеина S-(3-гидроксипропил)-L-цистеин непосредственно в моче методом ВЭЖХ с УФ-детектором при длине волны 210 нм. Мочу центрифугируют, высушивают и перерастворяют в воде. Чувствительность определения составляет 1,25 мкг/см$^3$.

## Заключение

В ходе проведенного анализа существующих на сегодняшний день методов определения акролеина в биологических средах можно сделать следующие выводы:

– при осуществлении биомониторинговых исследований проводится анализ свободного или связанного акролеина в моче, цельной крови, плазме и сыворотке;

– высокая реакционная способность свободного акролеина определяет специфику подготовки проб с проведением реакции дериватизации и анализ в виде стабильного соединения;

– селективность анализа акролеина в биологических средах обеспечивается методами газовой и жидкостной хроматографии;

– высокая чувствительность определения обеспечивается флуориметрическим детектированием за счет способности производных акролеина к флуоресценции;

– предпочтение в анализе акролеина отдается методам высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим или ультрафиолетовым детектором в сочетании с реакцией дериватизации.

## Список литературы

1. Акролеин // Серия «Научные обзоры советской литературы по токсичности и опасности химических веществ» / под ред. Н.Ф. Измерова. – М., 1984. – № 50. – 15 с.

2. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Уланова Т.С. Контроль содержания химических соединений и элементов в биологических средах. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 520 с.

3. Филов В.А., Тиунов Л.А. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения: справочник. – СПб.: Химия, 1994. – 286 с.

4. Blair E. Miller, and Neil D. Danielson. Derivatization of vinyl aldehydes with anthrone prior to high-performance liquid chromatography with fluorometric detection // Anal. Chem. – 1988. – 60 (7). – 622–626 p.

5. Boor P., Ansari G. A high performance liquid chromatographic method for quantitation of acrolein in biological samples // J Chromatogr. – 375. – 1986. – P. 159–164.

6. Gugliucci A., Tsuji M., Kinugasa E., Ogata H., Ikeda H., Shikama Y., Kimura S. de Gruyter. Reference Global High free serum acrolein levels in bacterial infection and other disease states associated with oxidative stress: a potential biomarker? // J. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2007. – Vol. 45. – № 11. – P. 1559–1560.

7. Kaori Sakata, Keiko Kashiwagi, Shahara Sharmin et all. Increase in putrerscine, amine oxidase, and acrolein in plasma of renal failure patients // Biocem. And Biophysical Research Communications. – 2003. – 305. – P. 143–149.

8. Sameer Al-Rawithi, Adnan El-Yazigi, and Paul J. Nicholls. Determination of Acrolein in Urine by Liquid Chromatography and Fluorescence Detection of Its Quinoline Derivative // J. Pharmaceutical Research. – Vol. 10. – № 11. – 1993. – P. 1587–1591.

9. Schulte-Ladbeck R., Lindahl R., Levin J. O., Karst U. J.// Environ. Monit. 2001, 3, 306-310.

10. Toxicological Profile for Acrolein. Toxic Substances Portal – Acrolein. – August 2007. – Интернет-источник http://www.atsdr.cdc.gov/ substances/ toxsubstance.asp? toxid = 102.

## References

1. Acrolein. Seriya «Nauchnye obzory sovetskoy literatury po toksichnosti i opasnosti khimicheskih veshhestv. Pod red. Izmerova N.F.M, 1984, no. 50, 15 p.

2. Onishhenko G.G., Zajceva N.V., Ulanova T.S. Kontrol' soderzhanija himicheskih soedinenij i jelementov v biologicheskih sredah. Perm: Knizhnyj format, 2011. 520 r.

3. Filov V.A., Tiunov L.A. Vrednye khimicheskie veshhestva. Galogen- I kislorodsoderzhashhie organicheskie soedineniya. Spravochnik. Sankt-Peterburg, «KHimiya». 1994. 286 p.

4. Blair E. Miller, Neil D. Danielson Derivatization of vinyl aldehydes with anthrone prior to high-performance liquid chromatography with fluorometric detection, Anal. Chem. 1988, 60 (7), pp. 622–626.

5. Boor P., Ansari G.A. high performance liquid chromatographic method for quantitation of acrolein in biological samples, J Chromatogr. 1986, 375, pp. 159–164.

6. Gugliucci A., Tsuji M., Kinugasa E., Ogata H., Ikeda H., Shikama Y., Kimura S. de Gruyter Reference Global High free serum acrolein levels in bacterial infection and other disease states associated with oxidative stress: a potential biomarker, J. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2007, Vol. 45, no. 11, pp. 1559–1560.

7. Kaori Sakata, Keiko Kashiwagi, Shahara Sharmin Increase in putrerscine, amine oxidase, and acrolein in plasma of renal failure patients, Biocem. and Biophysical Research Communications, 2003, 305, pp. 143–149.

8. Sameer Al-Rawithi, Adnan El-Yazigi, and Paul J. Nicholls. Determination of Acrolein in Urine by Liquid Chromatography and Fluorescence Detection of Its Quinoline Derivative, J. Pharmaceutical Research, 1993, Vol. 10, no. 11, pp. 1587–1591.

9. Schulte-Ladbeck R., Lindahl R., Levin J. O., Karst U. J.// Environ. Monit. 2001, 3, 306–310.

10. Toxicological Profile for Acrolein. Toxic Substances Portal – Acrolein. – August 2007. – Интернет-источник http://www.atsdr.cdc.gov/ substances/ toxsubstance.asp? toxid = 102.

**Рецензенты:**

Дегтев М.И., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой аналитической химии Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь;

Онорин С.А., д.х.н., профессор кафедры химии и биотехнологии Пермского государственного технического университета, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 26.03.2014.

УДК 618: 37: 331.101

# СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС «АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ» КАК РЕАЛИЗАЦИЯ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА В РАМКАХ МОДЕРНИЗАЦИИ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

**Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А.**

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: dnovichkov@mail.ru*

В статье отражены новые подходы к повышению эффективности процесса преподавания в вузе с точки зрения овладения элементами коммуникативной компетенции, формирования навыков личностно-ориентированных, интерактивных, проектных форм обучения с учетом нормативной модели требований, отражающих профессиональную педагогическую компетентность. Особую актуальность приобретает создание центров практических навыков на базах клинических кафедр. Целью настоящей работы явилась оценка эффективности работы центра практических навыков в освоении компетенций студентами педиатрического факультета по дисциплине «Акушерство и гинекология». Проведенный анализ показал достаточно высокий уровень формирования компетенций у студентов 4 и 5 курса педиатрического факультета, при этом выявлена четкая положительная динамика повышения уровня компетенций к 5 курсу (с 88 до 94% – 2 и 3 уровня освоения практических навыков). С помощью центра практических навыков на кафедре нам удалось достичь максимальной индивидуализации обучения, непрерывного улучшения качества информационно-методического и материально-технического обеспечения образовательного процесса.

**Ключевые слова: компетенции, центр практических навыков, индивидуализация обучения**

# SIMULATION COURSE «OBSTETRICS AND GYNECOLOGY» AS A WAY TO REALIZE COMPETENCY APPROACH WITHIN THE FRAMES OF MODERNIZATION OF SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL PROCESS

**Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A.**

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: dnovichkov@mail.ru*

The paper reflects new approaches for improving the efficiency of the teaching process in higher educational institutions from the point of view of studying the elements of communicative competency, forming the skills of person-oriented, interactive, project forms of teaching considering the normative model of requirements, reflecting professional pedagogical competency. Organization of centers of practical skills on the basis of clinical departments is gaining special importance. The purpose of this paper is to estimate the efficiency of work of the center of practical skills in developing the competences by students of the faculty of pediatrics in the course of «Obstetrics and Gynecology». The undertaken analysis showed a rather high level of formed competences of the 4 and 5-year students of the faculty of pediatrics. Positive trend towards the heightening of level of competences by the 5 year of education has been revealed (from 88 to 94% – 2 and 3 levels of development of practical skills). With the help of the center of practical skills we have managed to reach individualization of education, continuous improvement of quality of information, methodical and technical support of educational process.

**Keywords: competences, center of practical skills, individualization of education**

Присоединение Российской Федерации к общеевропейскому образовательному пространству требует модернизации, реформирования и повышения качества научно-образовательной деятельности; поиска и разработки новых механизмов оптимизации обучения, соответствующих динамике современного общества, научным достижениям и темпам формирования информационных потоков; творческого подхода к познавательной деятельности как студента, так и преподавателя; перехода от предметно-центрированного к личностно-ориентированному обучению.

В соответствии с требованиями ФГОС 3 для обучения студентов еще большее внимание следует уделять овладению практическими навыками по различным специальностям, в том числе по акушерству и гинекологии.

Приоритетным направлением современного образования является симуляционное обучение студентов, которое позволяет формировать компетенции по дисциплине и является одним из важных этапов становления специалиста. Согласно действующему законодательству, в связи с отсутствием сертификата врача, студентам медицинских вузов ограничено проведение осмотров и манипуляций на пациентках, поэтому особую актуальность приобретает создание центров практических навыков на базах клинических кафедр [3].

С помощью центра практических навыков удается достичь максимальной индивидуализации обучения, непрерывного улучшения качества информационно-методического и материально-технического обеспечения образовательного процесса.

На кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета создан центр практических навыков, основной задачей которого является формирование

компетенций у студентов 4 и 5 курсов педиатрического факультета.

При прохождении клинических дисциплин далеко не всегда осуществляется полноценный разбор каждого из курируемых больных и уж тем более контроль преподавателя за качеством выполнения каждым студентом объективного обследования пациента. В реальной клинике это усугубляется отсутствием индивидуальной обеспеченности студентов тематическими больными и вынужденной работой в группе. В последние годы ухудшение ситуации связано с повсеместным внедрением в клиниках рыночных отношений и изменениями в законодательной базе [2].

Современные потребители образовательных услуг оценивают качество образования и подготовленность специалистов по уровню их компетентности. Эффективность процесса преподавания в вузе определяется не только высоким уровнем компетентности в области медицинских знаний, но и владением элементами коммуникативной компетенции, на основе которой строится профессиональная компетентность педагога, обучающего будущего специалиста. Для этого необходимо формировать навыки личностно-ориентированных, интерактивных, проектных форм обучения с учетом нормативной модели требований, отражающих профессиональную педагогическую компетентность педагога [4,5].

Центр практических навыков оснащен акушерскими фантомами: модель плода, акушерский фантом, женский таз и тазовое дно, фантом «Скелет женского таза с гениталиями», «мягкие» фантомы, имитирующие различные клинические ситуации в акушерстве и гинекологии.

Занятия в центре практических навыков способствуют более эффективному формированию общекультурных и профессиональных компетенций у студентов.

Общекультурные компетенции включают знание акушерской терминологии, умение воспроизвести и корректно использовать основные понятия и термины в акушерстве.

Профессиональные компетенции состоят из готовности студента к умению и владению следующими навыками:

– с помощью фантома провести оценку костного таза, плоскостей малого таза;

– воспроизвести на фантоме нормальное членорасположение плода, варианты положения плода в матке, а также варианты его предлежания, позиции и вида;

– на муляже оценить формы, размеры родничков, расположение швов на головке плода;

– воспроизвести на фантоме биомеханизмы рождения плода: при переднем виде затылочного предлежания, при заднем виде затылочного предлежания, при тазовом предлежании;

– воспроизвести на фантоме биомеханизм родов при неправильных и асинклитических вставлениях головки плода;

– выполнить на фантоме операции: извлечения плода с использованием акушерских щипцов и вакуум-экстрактора, ручное отделение плаценты и выделение последа, эпизиотомия и эпизиоррафия.

В центре практических навыков имеются также гинекологические фантомы, тренажер для влагалищного исследования, осмотра шейки матки в зеркалах, набор инструментария для гинекологического осмотра и операции выскабливания матки.

Общекультурные компетенции основаны на получении знаний гинекологической терминологии, умения воспроизвести и корректно использовать основные понятия и термины в гинекологии.

Профессиональные компетенции заключаются в способности уметь и владеть:

– опросом гинекологической больной;

– осмотром шейки матки в зеркалах;

– двуручным влагалищно-абдоминальным исследованием;

– взятием мазков на флору и степень чистоты; онкоцитологию и кольпоцитологическое исследование;

– интерпретировать результаты современных лабораторно-инструментальных исследований; морфологического анализа биопсийного и операционного материала;

– владеть техникой операции выскабливания матки и раздельного диагностического выскабливания.

Помимо наглядного обучающего материала в центре практических навыков также имеется литература по акушерству и гинекологии, компьютер с базой электронных обучающих программ и учебно-методических пособий.

В центре практических навыков предусмотрено 3 этапа формирования компетенций:

1 этап – это теоретическая подготовка с использованием основной и дополнительной литературы, находящейся в библиотеке кафедры в электронной форме (1 уровень освоения – знать);

2 этап – это освоение практических навыков с последующим формированием компетенций на фантомах (2 уровень освоения – уметь);

3 этап – это оценка уровня освоения практических навыков и полученных компетенций как одна из составляющих промежуточной аттестации студентов (3 уровень освоения – владеть).

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности работы центра практических навыков в освоении компетенций студентами педиатрического факультета по дисциплине «Акушерство и гинекология».

Проведено анкетирование студентов 4 и 5 курсов педиатрического факультета. Студентам было предложено ответить на вопросы: «Какой уровень формирования компетенций: «знать», «уметь», «владеть» – был ими достигнут при освоении необходимого перечня практических навыков по дисциплине?».

Суммарный подсчет результатов на 4 курсе педиатрического факультета ($n = 152$), показал, что 67% студентов ($n = 102$) отметили 3 уровень формирования компетенций с вариантом ответа «владею»; 21% ($n = 32$) указали 2 уровень формирования компетенций с ответом «умею»; а 12% ($n = 16$) склонились к варианту ответа «знаю» (1 уровень освоения практических навыков).

При анкетировании студентов 5 курса педиатрического факультета ($n = 145$) получены следующие результаты: 72% ($n = 104$) отметили 3 уровень формирования компетенций; 22% ($n = 32$) отметили 2 уровень формирования компетенций; и всего 6% ($n = 9$) – 1 уровень.

Проведенный анализ показал достаточно высокий уровень формирования компетенций у студентов 4 и 5 курса педиатрического факультета, при этом выявлена четкая положительная динамика повышения уровня компетенций к 5 курсу (с 88 до 94% – 2 и 3 уровня освоения практических навыков).

Таким образом, преподавание дисциплины акушерства и гинекологии становится более эффективным при наличии специально оборудованных центров практических навыков. Так как организация собственной материально-технической базы для освоения и отработки студентами практических умений и навыков является одним из важных факторов оптимизации образовательного процесса и повышения качества подготовки специалистов, а внедрение виртуальных технологий делает процесс освоения практических навыков увлекательным занятием.

Обеспечение инновационного характера медицинского образования качественно нового уровня с учетом современных требований и мировых тенденций с формированием системы непрерывного образования как инструмента профессионального развития, должно стать стратегической целью [1,4].

## Список литературы

1. Глыбочко П.В. Обеспечение инновационного характера непрерывного медицинского образования качественно нового уровня // Материалы I Национального съезда врачей Российской Федерации. – М., 2012.

2. Мельникова И.Ю., Романцов М.Г. Особенности медицинского образования и роль преподавателя ВУЗа в образовательном процессе на современном этапе // Международный журнал экспериментального образования – 2013. – № 11. – С. 47–52.

3. Муравьев К.А., Ходжаян А.Б., Рой С.В. Симуляционное обучение в медицинском образовании – переломный момент // Фундаментальные исследования – 2010. – № 10. – С. 534–537.

4. Перевощикова М.А. Подготовка сотрудников кафедр медицинских вузов по педагогике // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. – М., 2013. – С. 391–393.

5. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Профессиональная (педагогическая) компетентность преподавателя вуза // Вопросы дидактики и компетентность. – СПб., 2013. – С. 32–38.

## References

1. Glybochko P.V. *Materialy I Natsionalnogo sezdavrachey Rossiyskoy Federatsii* (Materials of Ist National Congress of doctors of the Russian Federation). Moscow, 2012

2. Melnikova I.Yu., Romantsov M.G. *Mezhdunarodnyz hurnal eksperimentalnogo obrazovaniya* (International journal of experimental education), 2013, no 11, pp. 47–52.

3. Muravev K.A., Khodzhayan A.B., Roy S.V. *Fundamentalnye issledovaniya* (Fundamental research), 2010, no 10, pp. 534–537.

4. Perevoschikova M.A. *Meditsinskoe obrazovanie-2013* (Medical education-2013). Moscow, 2013, pp. 391–393.

5. Romantsov M.G., Melnikova I.Yu. *Voprosy didaktiki i kompetentnost* (Issues of didactics and competance). Sankt-Peterburg, 2013, pp. 32–38.

**Рецензенты:**

Салов И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Рогожина И.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 21.03.2014.

УДК 613.954.4

# ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАЦИОНОВ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА Г. СТАВРОПОЛЯ С УЧЕТОМ ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПИЩИ

**Цирихова А.С., Минаев Б.Д.**

*ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: vip-cirihova@mail.ru*

В статье представлены результаты исследования питания и проведена сравнительная характеристика поступления макро- и микронутриентов с рационами питания детей в возрасте 3–7 лет в организованных и неорганизованных коллективах г. Ставрополя с учетом технологии приготовления пищи. Оценка питания детей проводилась на основе изучения 10-дневных меню-раскладок. Кроме того, проводилось анкетирование родителей, дети которых не посещают детский сад. Было установлено, что рацион детей, питание которых осуществляется в детском саду с устаревшей технологией приготовления пищи с использованием устаревшего оборудования, и детей, питание которых обеспечивается дома, не соответствует рекомендуемым нормам питания. Проведенный корреляционный анализ между массо-ростовыми показателями детей дошкольного возраста и энергетической ценностью рационов питания установил прямую связь.

**Ключевые слова: дети дошкольного возраста, физиологические нормы питания, макро- и микроэлементы, индекс массы тела (ИМТ)**

# HYGIENIC ASSESSMENT OF THE DIETS OF CHILDREN OF PRESCHOOL AGE STAVROPOL WITH RESPEKT TO THE TECHNOLOGY OF COOKING

**Tsirihova A.S., Minaev B.D.**

*Stavropol State Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Stavropol, e-mail: vip-cirihova@mail.ru*

The article presents the results of a study conducted nutrition and comparative characteristic of receipt of macro – and micronutrients with diets of children aged 3–7 years in the organized and unorganized collectives Stavropol considering cooking technology. Nutritional assessment of children was based on the study of 10-day – menu layouts. In addition, the surveys of parents whose children do not attend kindergarten. It was found that children whose nutrition is carried out in kindergarten with the outdated technology of cooking using obsolete equipment, and children whose nutrition provided in the home, do not meet the recommended nutritional standards. The correlation analysis between the mass – with growth rates of preschool children and dietary energy supply a direct link.

**Keywords: children of preschool age, physiological norms for food, macro – and microelements, body mass index (BMI)**

Одним из важнейших показателей состояния здоровья детей дошкольного возраста является их физическое развитие. Важнейшими параметрами, отражающими уровень физического развития, являются рост и масса тела, используемые для оценки гармоничности развития детского организма. Отклонения в физическом развитии часто являются свидетельством нерационального питания, неблагоприятно сказывающегося на здоровье, росте и развитии организма ребенка. Несомненно, что многие заболевания связаны с неадекватным поступлением с продуктами питания и дисбалансом в организме жизненно важных макро- и микроэлементов, в первую очередь кальция, железа, селена, йода, цинка, фтора [4, 7].

Давно известно, что качество и полноценность питания детей зависят не только от правильно составленного меню и умелого приготовления блюд, но также и от способов кулинарной обработки продуктов питания. Хорошо известно, что при организации питания детей существенную роль играет правильная организация технологического процесса приготовления пищи, обеспечивающая минимальные потери макро- и микроэлементов, аминокислот, витаминов и других биологически активных элементов в готовой продукции [1, 3, 12,14].

**Целью** исследования была сравнительная оценка поступления макро- и микронутриентов с рационами питания детей в возрасте 3–7 лет в организованных и неорганизованных коллективах г. Ставрополя с учетом технологии приготовления пищи.

## Материалы и методы исследования

Проведено исследование рационов питания детей в возрасте от 3 до 7 лет, посещающих детские образовательные учреждения (далее ДОУ) г. Ставрополя: I группа – дети, которые посещают ДОУ № 46 ($n$ = 150), где осуществляется приготовление блюд по устаревшей технологии; II группа – дети, которые посещают ДОУ № 54 ($n$ = 143), где осуществляется приготовление блюд по новой технологии; III группа – дети, которые не посещают детский сад и питаются дома ($n$ = 120). У детей I и II группы изучены 10-дневные рационы питания за 2011–2012 год. Для оценки полного суточного рациона было проведено анкетирование родителей и изучены 10-дневные

«индивидуальные» рационы питания (всего 5860 анкет, в том числе 3000 анкет – ДОУ№ 54, 2860 анкет – ДОУ№ 46). Кроме того, с помощью анкетирования родителей изучены рационы питания детей, которые не посещают детский сад (1360 анкет). Анализ рационов питания детей осуществлялся с помощью программы «АСПОН-питание», с учетом потерь макро- и микронутриентов при тепловой кулинарной обработке пищевых продуктов.

Полноценность рационов питания оценивали по СанПиН 2.4.1.3049-13 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации режима работы в дошкольных образовательных организациях» и МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [6, 11].

Для оценки адекватности питания детей была использована часто применяемая и наиболее распространенная величина «индекс массы тела» (ИМТ), рассчитанная по формуле: индекс Кетле (кг/м$^2$) = масса (кг)/рост (м)$^2$, позволяющая оценить степень соответствия массы ребенка и его роста. Оценку показателей ИМТ проводили с учетом рекомендаций ВОЗ и Центром контроля заболеваемости и профилактики США [4, 15]. При расчете показателей ИМТ определялось расположение каждого параметра в одном из семи центильных «коридоров»: 4 (от 25-го до 75-го центиля) центильный коридор оценивается как «средний» уровень, 3 (от 10-го до 25-го центиля) и 5 (от 75-го до 90-го центиля) центильным коридорам – значение «ниже среднего» и «выше среднего» соответственно, коридорам 2 (от 3-го до 10-го центиля) и 6 (от 90-го до 97-го центиля) – «низкий» уровень и «высокий» уровень соответственно, коридорам 1 (до 3-го центиля) и 7 (от 97-го центиля) – «очень низкий» уровень и «очень высокий» уровень соответственно.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ SPSS 16.0 for Windows. Данные представлены в виде $M \pm m$, где $M$ – среднее арифметическое, $\pm m$ – стандартная ошибка среднего. Относительные величины представлены в виде $P\% \pm m_p\%$, где $P$ – относительная величина, $m_p$ – средняя ошибка относительной величины. При сравнении трех групп с нормальным характером распределения данных использовали $t$-тест для независимых группировок. Характер связи ($r$) между изучаемыми показателями устанавливали на основании коэффициента линейной корреляции Пирсона. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

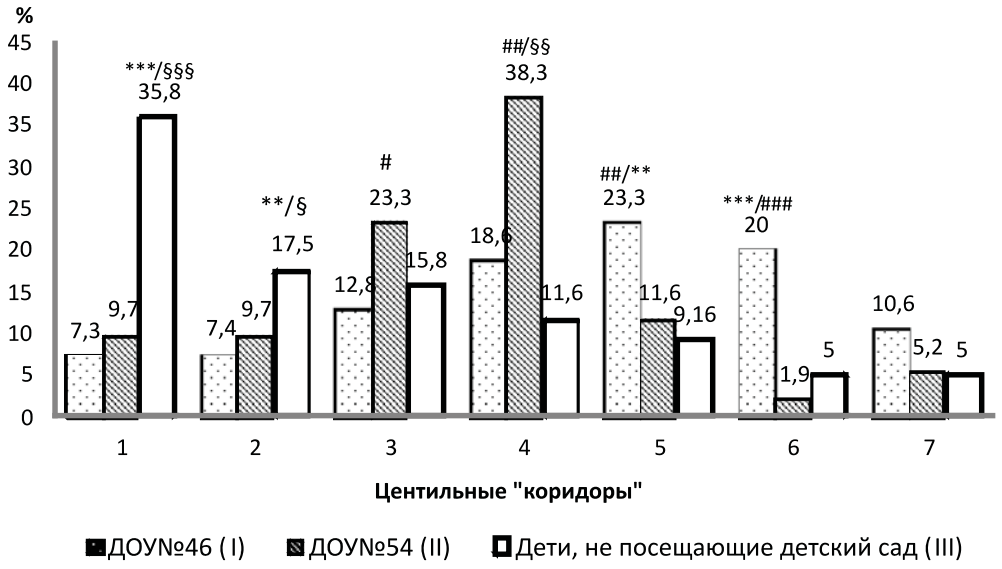
## Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты исследования по показателям ИМТ позволили провести интегральную оценку адекватности питания детей. Достоверно установлено, что 38,3 ± 4,07 % детей II группы находились в 4 центильном коридоре, соответствующем «среднему» уровню ($P_{I\text{-}II} < 0,001$ $P_{I\text{-}III} < 0,001$), тогда как в I и III группах их было менее 20 %. При этом у 18,7 % детей II группы показатели ИМТ были выше 75 перцентиля, в том числе 11,6 ± 2,6 % имели уровень «выше среднего», 1,9 ± 1,1 % – «высокий» уровень, «очень высокий» уровень был выявлен у 5,2 ± 1,8 % детей. Показатель ИМТ в нижнем диапазоне (менее 25-го перцентиля) выявлен у 42,7 % детей: в 3 коридоре – 23,3 ± 3,5 %, соответствующий уровню «ниже среднего» ($P_{I\text{-}II} < 0,05$), ИМТ ниже 10-го перцентиля выявлено у 9,7 ± 2,4 %, а в диапазоне менее 3 центиля – 9,7 ± 2,4 % детей.

Результаты исследования по показателям ИМТ детей I группы установили, что 53,9 % детей имеют показатели выше 75-го перцентиля: в 5 центильном коридоре – 23,3 ± 3,4 %, в 6 коридоре – 20 ± 3,2 %, и 10,6 ± 2,5 % обследованных детей имели «очень высокий» уровень, соответствующий 7 центильному коридору. Однако 27,5 % обследованных детей этой группы имели показатель ИМТ ниже 25-го перцентиля, в том числе 12,8 ± 2,7 % детей имели уровень «ниже среднего» (3 центильный коридор), 7,4 ± 2,1 % – «низкий» уровень (2 центильный коридор), 7,3 ± 2,13 % – «очень низкий» уровень (до 3-го центиля). Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что более 50 % детей I группы имели избыточную массу тела, в том числе ожирение – у 10,6 ± 2,5 % (рисунок).

Иные показатели ИМТ выявлены в III группе детей, не посещающих ДОУ. Было установлено, что только 11,6 ± 2,9 % детей имели «средний» уровень ($P_{II\text{-}III} < 0,001$). Уровень «выше среднего», соответствующий 5 коридору, имели 9,16 ± 2,6 % ($P_{I\text{-}III} < 0,01$), «высокий» уровень – у 5 ± 1,9 %. Показатели выше 97 центиля («очень высокий» уровень) выявлены у 5 ± 1,9 % ($P_{I\text{-}III} < 0,001$). Однако показатели ИМТ в нижнем диапазоне (менее 25 перцентиля) выявлены у более 60 % детей: 3 центильный коридор – 15,8 ± 3,3 %, 2 центильный коридор – 17,5 ± 3,4 % ($P_{III\text{-}I} < 0,01$; $P_{III\text{-}II} < 0,05$). У 35,8 ± 4,3 % детей достоверно установлен «очень низкий» уровень ($P_{III\text{-}I,II} < 0,001$), соответствующий 1 центильному коридору. В целом было установлено, что более 60 % детей III группы имели дефицит массы тела.

У всех обследованных детей проведена корреляционная связь между ИМТ и фактическим питанием. Выявлены положительные по направлению, прямые сильные по силе связи между показателями ИМТ и потреблением калорий у детей. Исключение составили воспитанники ДОУ № 54, где между ИМТ и повышенной энергетической ценностью рационов детей была установлена обратная корреляционная связь средней силы ($r = -0,67$ при $p < 0,05$). В данном случае по всей вероятности можно предполагать отсутствие причинно-следственной связи между этими факторами (табл. 1).




*Оценка массо-ростовых показателей по «ИМТ-ВОЗРАСТ», %*

Примечания:
– 1 центильный коридор (до 3-го центиля) – «очень низкий» уровень;
– 2 центильный коридор (от 3-го до 10-го центиля) – «низкий» уровень;
– 3 центильный коридор (от 10-го до 25-го центиля) – уровень «ниже среднего»;
– 4 центильный коридор (от 25-го до 75-го центиля) – «средний» уровень;
– 5 центильный коридор (от 75-го до 90-го центиля) – уровень «выше среднего»;
– 6 центильный коридор (от 90-го до 97-го центиля) – «высокий» уровень;
– 7 центильный коридор (от 97-го центиля) – «очень высокий» уровень.
Достоверность различий между группами:
*I–III: при *p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.*
*I–II: при #p < 0,05; ## p < 0,01; ### p < 0,001.*
*II–III: при §p < 0,05; §§ p < 0,01; §§§ p < 0,001.*

**Таблица 1**

Взаимосвязь ИМТ детей и энергетической ценности рационов питания

| Область применения | ИМТ | Корреляция Пирсона | |
|---|---|---|---|
| | | *r* | *p* |
| ДОУ № 46 (I) (*n* = 150) | Нормальный вес | 0,92 | p < 0,001 |
| | Избыточная масса тела | 0,93 | p < 0,001 |
| | Дефицит массы тела | 0,82 | p < 0,001 |
| ДОУ № 54 (II) (*n* = 143) | Нормальный вес | 0,91 | p < 0,001 |
| | Избыточная масса тела | –0,67 | p < 0,05 |
| | Дефицит массы тела | 0,94 | p < 0,001 |
| Не посещающие ДОУ (III) (*n* = 120) | Нормальный вес | 0,95 | p < 0,001 |
| | Избыточная масса тела | 0,66 | p < 0,001 |
| | Дефицит массы тела | 0,92 | p < 0,05 |

Результаты проведенных исследований по показателям ИМТ позволили установить, что нерациональное питание, независимо от возраста детей, отрицательно сказывается на их показателях ИМТ: выявлен высокий процент с избыточной массой тела у воспитанников ДОУ № 46 (I группа), а у детей, не посещающих детские учреждения (III группа), напротив, зафиксирован высокий процент с дефицитом массы тела. Более 30 % воспитанников ДОУ № 54 (II группа) имели нормальный вес и нормальную для своего возраста величину ИМТ. Зависимость влияния фактора питания на массо-ростовые показатели позволило установить прямую сильную корреляционную связь между фактическим питанием и показателями ИМТ.

### Гигиеническая оценка химического состава рационов питания I группы детей

Было установлено, что калорийность 10-дневных рационов питания детей (в том числе индивидуальные рационы), посещающих ДОУ № 46, была больше рекомендуемых норм потребления, осуществляемых в дошкольных учреждениях (табл. 2). Более того, установлено избыточное потребление белков и жиров ($p < 0,01$). Соотношение белков, жиров и углеводов в 10-дневных рационах составило 1:1:3,6 (норма 1:1,1:4,8). При таком соотношении белки, жиры и углеводы не смогут быть полностью усвоены организмом ребенка [3, 8, 9]. Проведенные исследования показали, что структура питания детей имеет белковую и липидную направленность за счет потребления мясных продуктов и полуфабрикатов, содержащих большое количество белков и жиров.

**Таблица 2**

Среднесуточное потребление основных нутриентов с учетом потерь при термической обработке

| Компоненты | Физ. норма | ДОУ № 46 (I) M ± m | ДОУ № 54 (II) M ± m | Не посещающие ДОУ (III) M ± m |
|---|---|---|---|---|
| Белки, г | 54 | 67,69 ± 0,6** | 58,81 ± 0,7** | 59,82 ± 0,1** |
| Жиры, г | 60 | 68,2 ± 0,9** | 61,5 ± 0,2*** | 57,12 ± 0,2* |
| Углеводы, г | 261 | 266,38 ± 1,15* | 257,88 ± 1,15*** | 227,55 ± 1,5** |
| Энерг. ценность, ккал | 1800 | 1937,86 ± 1,44** | 1826,1 ± 1,43*** | 1670,72 ± 1,32** |

Условные обозначения:
достоверность различий между физиологической нормой потребления и поступлением питательных нутриентов у исследуемых групп при уровне значимости *p < 0,05, **p < 0,01; ***p > 0,05 – достоверность различий не установлена.

Установлено неадекватное поступление с рационами питания и микронутриентов. Приготовление блюд с устаревшей технологией приготовления (электрическая плита, жарочный шкаф) в ДОУ № 46 сопровождается разрушением витаминов, макро- и микроэлементов из-за длительного воздействия высокой температуры. Так, при кулинарной обработке пищевых продуктов по устаревшей технологии мясо и рыбу обжаривают с обеих сторон в нагретом до кипения жире, после чего их доводят до готовности в жарочном шкафу при температуре 250–280°С 5–8 минут. При этом в среднем разрушается до 70–90% витамина С, витамина $B_1$ – 25–45%, витамина $B_2$ – 8–40% [1, 2, 12].

Анализ 10-дневных рационов питания детей этой группы свидетельствует о недостаточном содержании в них витаминов $B_1$, $B_9$, С, А, D, К (табл. 2).

В то же время установлено избыточное поступление с рационами питания витаминов $B_5$, $B_6$, $B_{12}$, Е. Витамин РР присутствовал в пределах физиологической нормы потребления (табл. 3).

При анализе рационов питания по содержанию макро- и микроэлементов были выявлены достоверные снижения среднесуточных поступлений с пищей кальция, фтора, йода, кобальта, никеля, биологическая роль которых в обеспечении процессов роста и развития детского организма весьма существенна [5].

Установлено избыточное поступление с 10-дневными рационами питания железа, калия, магния, марганца, натрия, фосфора, хлора, меди, селена, хрома и молибдена (табл.4). Следствием этого могут быть нарушения в фосфорно-кальциевом, белковом, углеводном и энергетическом обменах. Соотношение Ca:Mg:P в рационах питания составило 1:0,4:1,7 соответственно (норма – 1:0,2:1,5).

### Гигиеническая оценка химического состава рационов питания II группы детей

Достоверно установлено, что в отличие от I группы среднесуточная калорийность 10-дневных рационов питания воспитанников детского сада № 54 соответствует рекомендуемым нормам. Достоверных различий между поступлением жиров и углеводов и физиологическими нормами потребления не установлено ($p > 0,05$). Обеспеченность рационов питания белками достоверно выше физиологической потребности ($p < 0,01$) (табл. 2). Соотношение белков, жиров и углеводов в рационе составило 1:1:4,3 соответственно.

Используемая современная технология приготовления блюд в ДОУ № 54 с использованием нового технологического

оборудования (пищеварочный котел КПЭМ – 250, пароконвектомат) обеспечивает минимальные потери витаминов и минеральных веществ за счет кратковременного воздействия температуры (около 5 % макро- и микроэлементов, 5–10 % витаминов). Организация питания в ДОУ № 54 осуществляется на основе принципа «щадящего питания». При приготовлении блюд не применяется жарка. Употребление таким способом приготовленных блюд стимулирует процесс пищеварения у детей, нормализует обмен веществ в организме и устраняет дисфункции желудочно-кишечного тракта. Кроме того, в результате такой тепловой обработки выход готовой продукции значительно увеличивается (потери веса тушеного мяса составляют: при обычной тепловой обработке – 20 %, в пароконвектомате – 8 %) [3, 12].

Технология приготовления пищи в ДОУ № 54 способствует большему сохранению в пище таких витаминов, как $B_2$, $B_5$, $B_6$, $B_{12}$, E и в то же время сопровождается меньшей потерей витаминов $B_9$, C, A, K, чем при технологиях, используемых при приготовлении блюд в ДОУ№ 46 (табл. 3).

**Таблица 3**

Среднесуточное потребление витаминов с учетом потерь при термической обработке

| Компоненты | Физ. норма | ДОУ № 46 (I) M ± m | ДОУ № 54 (II) M ± m | Не посещающие ДОУ (III) M ± m |
|---|---|---|---|---|
| Витамин $B_1$, мг | 0,9 | 0,53 ± 0,06** | 0,74 ± 0,08* | 0,77 ± 0,02* |
| Витамин $B_2$, мг | 1 | 0,88 ± 0,07* | 1,14 ± 0,06** | 0,87 ± 0,02* |
| Витамин $B_5$, мг | 3 | 3,96 ± 0,1* | 4,52 ± 0,2** | 3,64 ± 0,074* |
| Витамин $B_6$, мг | 1,2 | 1,49 ± 0,1* | 1,94 ± 0,1** | 2 ± 0,11** |
| Витамин $B_9$, мкг | 200 | 125,34 ± 1,54** | 153,58 ± 1,12* | 125,72 ± 1,13** |
| Витамин $B_{12}$, мкг | 1,5 | 2,99 ± 0,1** | 3,64 ± 0,1** | 3,10 ± 0,13** |
| Витамин C, мг | 50 | 29,02 ± 0,1** | 35,04 ± 0,5** | 30,12 ± 0,4** |
| ВитаминA (р.э.), мкг | 500 | 271,07 ± 0,13** | 374,59 ± 0,19** | 349,38 ± 0,16** |
| Витамин D, мкг | 10 | 1,95 ± 0,1** | 1,85 ± 0,1** | 1,18 ± 0,1** |
| Витамин E, мг | 7 | 11,39 ± 0,3* | 14,41 ± 0,35** | 9,72 ± 0,69* |
| Витамин K, мкг | 55 | 30,45 ± 0,4** | 33,05 ± 0,5** | 26,77 ± 0,5** |
| Витамин PP мг | 11 | 11,36 ± 0,32*** | 12,08 ± 0,3*** | 10,92 ± 0,54*** |

Условные обозначения:

достоверность различий между физиологической нормой потребления и поступлением питательных нутриентов у исследуемых групп при уровне значимости *$p < 0,05$, ** $p < 0,01$;

***$p > 0,05$ – достоверность различий не установлена

Анализ 10-дневных рационов питания по макро- и микроэлементам установил незначительный дефицит таких важных элементов, как фтор, кальций и кобальт. Однако следует указать, что потери этих элементов при используемой в ДОУ № 54 технологии приготовления блюд были меньше тех потерь, которые имели место при используемых технологиях приготовления пищи в ДОУ № 46.

В результате проведенных исследований установлено, что используемая технология приготовления блюд в ДОУ № 54 позволяет сохранить в пище многие важные микроэлементы: фтор, йод, железо, магний, фосфор, цинк, медь, марганец, селен (табл. 4). Соотношения Ca:Mg:P составляет 1:0,3:1,6 соответственно. Полученные результаты анализа рационов питания воспитанников детского сада № 54 по потреблению макро- и микронутриентов больше соответствуют рекомендуемым физиологическим нормам потребления в отличие от I группы детей.

### Гигиеническая оценка химического состава рационов питания III группы детей

Питание детей, не посещавших дошкольные учреждения, имеет свои недостатки, так как родители не могут в полной мере организовать рациональное питание дома. По результатам анкетирования родителей было установлено, что большая часть детей питается «всухомятку». Ограничено потребление горячих блюд, свежих овощей и фруктов, еда носит однообразный характер. При этом в рационе детей преобладают такие продукты, как сосиски, пельмени, глазированные кукурузные хлопья и палочки, глазированные сырки, шоколадные бисквиты и батончики, пицца, пирожное, газированные напитки.

При анализе питания общая калорийность 10-дневных рационов детей, не посещавших детский сад, была ниже рекомендуемой ($p < 0,01$). Обеспеченность рационов жирами и углеводами была достоверно ниже физиологических потребностей ($p < 0,05$). Содержание белков было выше физиологических норм (табл. 2). Соотношение белков, жиров и углеводов в 10-дневных рационах составило 1:1:3,9 (норма 1:1,1:4,8). Данный характер питания у этих детей может привести к заболеваниям органов пищеварения и нарушению обмена веществ [13].

При приготовлении блюд в домашних условиях не удается в полной мере сохранить важные компоненты пищи, в частности витамины, макро- и микроэлементы, из-за, незнания многими родителями технологии приготовления блюд [10].

**Таблица 4**

Среднесуточное потребление макро- и микроэлементов с учетом потерь при термической обработке

| Компоненты | Физ. норма | ДОУ № 46 (I) M ± m | ДОУ № 54 (II) M ± m | Не посещающие ДОУ (III) M ± m |
|---|---|---|---|---|
| Железо, мг | 10 | 13,06 ± 0,3** | 14,06 ± 0,3** | 13,08 ± 0,1** |
| Калий, мг | 600 | 1757,25 ± 1,46** | 1293,28 ± 1,57** | 1024,65 ± 1,15** |
| Кальций, мг | 900 | 635,59 ± 1,92** | 715,77 ± 1,86** | 610,73 ± 1,66** |
| Магний, мг | 200 | 237,65 ± 1,13* | 268,09 ± 1,16** | 278,44 ± 1,10** |
| Марганец, мг | 1,6 | 3,38 ± 0,89** | 2,52 ± 0,76* | 2,90 ± 0,55* |
| Натрий, мг | 700 | 1943,07 ± 3,36** | 1500,03 ± 3,43** | 1474,72 ± 2,31** |
| Фосфор, мг | 800 | 1070,3 ± 2,3** | 1165,79 ± 1,34** | 998,60 ± 2,28* |
| Фтор, мг | 2 | 0,36 ± 0,05** | 0,6 ± 0,07** | 0,38 ± 0,09** |
| Хлор, мг | 1100 | 2060,72 ± 1,68** | 1896,79 ± 1,85** | 2003,47 ± 1,49** |
| Цинк, мг | 8 | 8,56 ± 0,26*** | 9,18 ± 0,37* | 7,81 ± 0,24* |
| Йод, мкг | 100 | 58,64 ± 1,6** | 97,35 ± 1,9*** | 69,15 ± 1,12** |
| Кобальт, мкг | 50 | 25,44 ± 1,4** | 36,12 ± 1,6** | 30,75 ± 1,1** |
| Медь, мкг | 600 | 1273,83 ± 2,31** | 1466,39 ± 2,38** | 1242,76 ± 2,45** |
| Молибден, мкг | 60 | 83,14 ± 1,8* | 84,7 ± 1,9* | 88,35 ± 1,2** |
| Никель, мкг | 100 | 74,1 ± 1,7** | 98,71 ± 1,9*** | 95,50 ± 1,9* |
| Селен, мкг | 20 | 28,85 ± 0,4* | 35,67 ± 0,5** | 36,66 ± 0,2** |
| Хром, мкг | 15 | 51,82 ± 1,6** | 77,85 ± 1,8** | 72,24 ± 1,7** |

Условные обозначения:

достоверность различий между физиологической нормой потребления и поступлением питательных нутриентов у исследуемых групп при уровне значимости:

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$;

*** – $p > 0,05$ – достоверность различий не установлена

Анализ рационов питания по содержанию микронутриентов также выявил их дисбалансированность. В 10-дневных рационах питания достоверно установлен дефицит витаминов $B_1$, $B_2$, $B_9$, C, A, D, K. Избыточное поступление с питанием достоверно установлено для витаминов $B_5$, $B_6$, $B_{12}$, E. Поступление с продуктами питания вышеперечисленных витаминов не соответствует установленным рекомендуемым нормам физиологических потребностей, за исключением витамина PP (табл. 3).

Установлен дисбаланс в рационах и по минеральному составу. Среднесуточные поступления меньше физиологических норм установлены для кальция, фтора, цинка, йода, кобальта и никеля. В избыточном количестве поступают железо, калий, магний, марганец, натрий, фосфор, хлор, медь, селен, хром и молибден (табл. 4). Соотношения Ca:Mg:P составили соответственно 1:0,4:1,6.

## Вывод

Результаты проведенных исследований позволили установить прямую связь между технологией приготовления пищи и потерями питательных нутриентов в блюдах, что, безусловно, определяет качество питания детей в детских дошкольных учреждениях. Использование современного высокотехнологического оборудования и новых технологий приготовления блюд в ДОУ № 54, позволяющих в частности использовать при варке продуктов влажного насыщенного

водяного пара, обеспечивает минимальные потери витаминов, макро- и микроэлементов и соответствие питания рекомендуемым физиологическим нормам.

Использование устаревшего технологического оборудования и устаревших технологий приготовления пищи не позволяет в нужном объеме сохранить жизненноважные компоненты пищи, снижая тем самым полноценность питания детей. Это нашло свое подтверждение при изучении питания детей I группы. Исследования на примере III группы детей показали, что большинство родителей из-за недостаточных знаний в вопросах технологии приготовления пищи не могут в полной мере обеспечить полноценное и сбалансированное питание детей, не посещающих детские дошкольные учреждения.

Полученные результаты свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи между технологией приготовления блюд в ДОУ и ИМТ, позволяющим оценить адекватность питания детей.

## Список литературы

1. Богушева В.И. Технология приготовления пищи. – Ростов н/Д : Феникс, 2012. – 374 с.

2. Горбачев В.В. Витамины. Макро- и микроэлементы: справочник / В.В. Горбачев, В.Н. Горбачева. – М., 2011. – 432 с.

3. Гордынец С.А. Развитие индустрии детского, школьного и здорового питания // Пищевая промышленность: наука и технологии. – 2008. – Т. 1. № 1. – С. 15–21.

4. Лобанова Ю.Н. Особенности элементного статуса детей из различных регионов России: автореф. дис. ... канд. биолог. наук. – М., 2007. – 19 с.

5. Организация питания в дошкольных образовательных учреждениях: методические указания города Москвы (1-й Заместитель руководителя Департамента образования г. Москвы Л.Е. Курнешова, 2007) Управление Роспотребнадзора по городу. – М., 2007. – 329 с.

6. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: МР 2.3.1.2432-08.

7. Онищенко Г.Г. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия детского населения России / Г.Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2008. – № 2. – С. 72–77.

8. Рапопорт И.К. Комплексный подход к укреплению здоровья детей в ДОУ / И.К. Рапопорт, С.Б. Соколова // Медицинское обслуживание и организация питания в ДОУ. 2010. – С. 44–48.

9. Ратушный А.С. Технология продукции общественного питания. В 2-х т. Т. 1. Физико-химические процессы, протекающие в пищевых продуктах при их кулинарной обработке / А.С. Ратушный, В.И. Хлебников, Б.А. Баранов [и др.]. – М.: Мир, 2003. – 351 с.

10. Савченко А.А. Витамины как основа иммунометаболической терапии / А.А. Савченко, Е.Н. Анисимова, А.Г. Борисов, А.Е. Кондаков. – Красноярск: КрасГМУ, 2011. – 213 с.

11. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации режима работы в дошкольных образовательных организациях: СанПиН 2.4.1.3049-13.

12. Скурихин И.М. Все о пище с точки зрения химика / И.М. Скурихин, А.П. Ничаев. – М.: Высш. шк. 1991. – 288 с.

13. Тармаева И.Ю. Гигиеническая оценка питания детей этнической группы Байкальского региона / И.Ю. Тармаева, М.Ф. Савченков // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 104–106.

14. Тутельян В.А. Реализация концепции государственной политики здорового питания населения России на региональном уровне: формирование региональной политики и региональных программ. Методические аспекты разработки и реализации программ. Часть 1 / В.А. Тутальян, Б. П. Суханов, А. В. Васильев [и др.] // Вопросы питания. – 2005. – Т. 74, № 1. – С. 3–9.

15. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина. – М.: Научный центр здоровья детей РАМН. 2008. – 216 с.

## References

1. Bogusheva V.I. Tekhnologiya prigotovleniya pishchi. Rostov n/D: «Feniks»; 2012. 374 p.

2. Gorbachev V.V., Gorbacheva V.N. Vitaminy. Makroi mikroelementy. M., 2011. 432 p.

3. Gordynets S.A. *Pishchevaya promyshlennost: nauka i tekhnologii. – Food Industry: Science and Technology.* 2008;1(1):1521.

4. Lobanova Ju.N. Osobennosti jelementnogo statusa detej iz razlichnyh regionov Rossii: Avtoref. dis. kand. biolog. nauk. Moskva, 2007. 19 p.

5. Metodicheskiye ukazaniya goroda Moskvy «Organizatsiya pitaniya v doshkolnykh obrazovatelnykh uchrezhdeniyakh» (1yZamestitel rukovoditelya Departamenta obrazovaniya g. Moskvy L.E. Kurneshova 2007) Upravleniye Rospotrebnadzora po gorodu Moskve; 2007. 329 p.

6. Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossyskoy Federatsii: MR 2.3.1.2432–08.

7. Onishchenko G.G. *Gigiyena i sanitariya. – Hygiene and sanitation*. 2008;2:7277.

8. Rapoport I.K., Sokolova S.B. Kompleksny podkhod k ukrepleniyu zdorovya detey v DOU // Meditsinskoye obsluzhivaniye i organizatsiya pitaniya v DOU. M., 2010.

9. Ratushny A.S., Khlebnikov V.I., Baranov B.A. i dr. Tekhnologiya produktsii obshchestvennogo pitaniya. V 2kh t. T. 1. Fizikokhimicheskiye protsessy, protekayushchiye v pishchevykh produktakh pri ikh kulinarnoy obrabotke. M.: «Mir»; 2003. 351 p.

10. Savchenko A.A., Anisimova Ye.N., Borisov A.G., Kondakov A.Ye. Vitaminy kak osnova immunometabolicheskoy terapii. Krasnoyarsk: «KrasGMU»; 2011. 213 p.

11. Sanitarnoepidemiologicheskiye trebovaniya k ustroystvu, soderzhaniyu i organizatsii rezhima raboty v doshkolnykh organizatsiyakh: SanPiN 2.4.1.3049-13.

12. Skurkihin I.M., Nichayev A.P. Vse o pishche tochki zreniya khimika. M.: «Vyssh. shk.»; 1991. 288 p.

13. Tarmayeva I.Yu., Savchenkov M.F. *Sibirsky meditsinsky zhurnal. – Siberian Journal of Medicine.* 2009;5:104106.

14. Tutelyan V.A., Sukhanov B.P., Vasilyev A.V. i dr. *Voprosy pitaniya. – Nutrition.* 2005; 1(74):39.

15. Fizicheskoye razvitiye detey i podrostkov na rubezhe tysyachelety / A.A. Baranov, V.R. Kuchma, N.A. Skoblina. M.: «Nauchny tsentr zdorovya detey RAMN»; 2008. 216 p.

**Рецензенты:**

Нефёдов П.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены с экологией, ГБОУ КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Квасов А.Р., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 616-007-053.1

# РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ЗЕРКАЛЬНОГО РАСПОЛОЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, СОЧЕТАННЫЙ С АНОМАЛИЯМИ СТРОЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И СЕЛЕЗЕНКИ

**Черных А.В., Витчинкин В.Г., Закурдаев Е.И., Болотских В.А., Малеев Ю.В., Попова М.П., Белов Е.В., Шевцов А.Н.**

*ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, e-mail: ezakurdaev@rambler.ru*

На аутопсии трупа мужского пола долихоморфного типа телосложения и с мужской формой живота обнаружено зеркальное расположение всех внутренних органов, за исключением тонкого и толстого кишечника. Наблюдаемый случай также сочетался с аномалиями строения органов гепатобилиарной системы и селезенки. Желудок имел форму крючка, а селезенка состояла из двух долей. Печень занимала практически весь верхний этаж брюшной полости, при этом обе ее доли были равными по размерам. Желчный пузырь располагался в передней части борозды между долями печени, был покрыт брюшиной со всех сторон, имел брыжейку. Ко дну желчного пузыря был припаян большой сальник. Дно желчного пузыря проецировалось на передней брюшной стенке под мечевидным отростком. Подобные аномалии могут создать существенные затруднения при диагностике заболеваний и выполнении диагностических и лечебных оперативных вмешательств.

**Ключевые слова: зеркальное расположение внутренних органов, аномалии развития**

# A RARE CASE OF SITUS VISCERUM TOTALIS, COMBINED WITH ANOMALIES OF A STRUCTURE OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM AND SPLEEN

**Chernyh A.V., Vitchinkin V.G., Zakurdaev E.I., Bolotskikh V.A., Maleev Y.V., Popova M.P., Belov E.V., Shevtsov A.N.**

*N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh, e-mail: ezakurdaev@rambler.ru*

In the study of a male corpse dolihomorphic body type and male form of abdomen revealed a situs viscerum totalis, all but the small and large intestines. Observed case combined with anomalies of the upper structure of the gastrointestinal tract, hepatobiliary system, and spleen. Stomach had the shape of the hook, spleen consisted of two lobes. The liver takes up almost the entire top floor of the abdominal cavity, both in its share were equal in size. Gallbladder was located in front of the furrow between the lobes of the liver peritoneum was covered from all sides. To the bottom of the gallbladder was soldered omentum. The bottom of the gallbladder was projected onto the anterior abdominal wall under the xiphoid process. Such anomalies can create significant difficulties in the diagnosis of diseases and performing various medical procedures.

**Keywords: situs viscerum totalis, developmental abnormalities.**

По современным данным, зеркальный синдром, когда внутренние органы зеркально меняют свое месторасположение и форму, является одной довольно редкой аномалией развития [1, 2]. Частота встречаемости зеркального синдрома варьирует от 1:10000 до 1:20000 населения [3, 5]. Развитие данной аномалии обусловлено генетически [1]. Нередко люди с зеркальным расположением внутренних органов доживают до старости, абсолютно не догадываясь о своих особенностях [3, 4]. В некоторых случаях аномалия сочетается с пороками развития внутренних органов и злокачественными опухолями, при этом продолжительность жизни человека, как правило, невелика [5].

## Материалы и методы исследования

На базе БУЗ ВО «Воронежское областное бюро СМЭ» исследован труп мужского пола долихоморфного типа телосложения и с мужской формой живота, умершего в возрасте 55 лет от осложнений ишемической болезни сердца.

## Результаты исследования и их обсуждение

На аутопсии трупа обнаружено зеркальное расположение внутренних органов и кровеносных сосудов, сочетанное с аномалиями развития печени, желудка и селезенки.

При вскрытии грудной полости обнаружено, что правое легкое состоит из двух долей, а левое – из трех (рис. 1). При этом горизонтальная борозда в левом легком была слабо различима. В воротах правого легкого, в сагиттальной плоскости, верхнее положение занимала правая легочная артерия, которую дуга аорты огибала спереди назад, уходя в заднее средостение. Ниже лежали правый главный бронх и две легочные вены. В воротах же левого легкого верхнее положение занимал левый главный бронх, который сверху и сзади наперед огибала непарная вена, впадающая затем в верхнюю полую вену, лежащую слева от восходящей аорты. Под левым бронхом располагались сверху вниз левая верхняя легочная

вена, легочная артерия и левая нижняя легочная вена.

Перикард рассечен крестообразным разрезом. Сердце (размерами 13,5×12,0×7,0 см) располагалось преимущественно справа от срединной линии (рис. 1). Правую границу сердца образовывал левый желудочек сердца, нижнюю – левый и правый желудочки, левую – правый желудочек и правое предсердие с одноименным ушком. Верхушка сердца скелетотопически проецировалась в пятом межреберье по правой среднеключичной линии. Места отхождения и впадения крупных кровеносных сосудов сердца (аорта, легочный ствол, легочные вены, верхняя и нижняя полые вены) соответствовали анатомической норме. Слева от восходящей аорты лежала верхняя полая вена, справа – легочный ствол. Восходящая аорта переходила в дугу аорты, скелетотопически соответствующей центру рукоятки грудины. При этом дуга аорты была направлена слева направо и спереди назад, огибая левый корень легкого, уходя в заднее средостение.

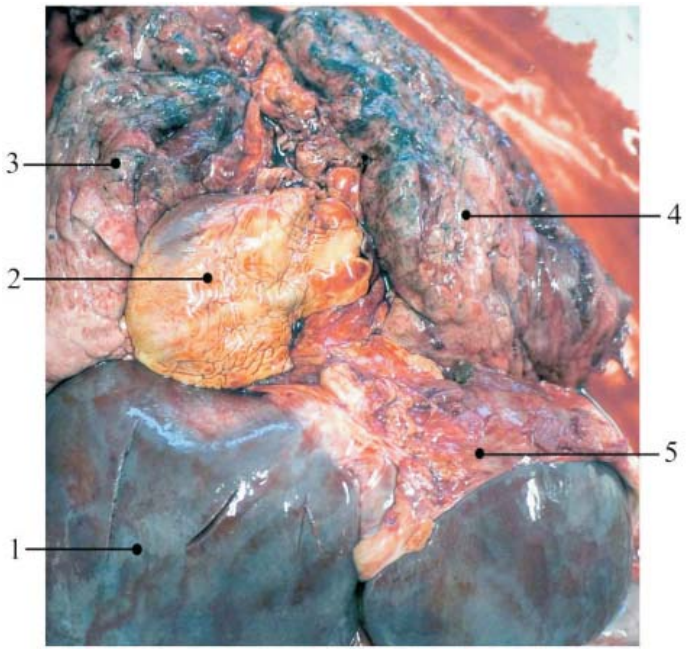



*Рис. 1. Извлеченный органокомплекс внутренних органов с их зеркальным расположением (situs viscerum inversus). Обозначения:*
*1 – печень (hepar); 2 – сердце (cor); 3 – правое легкое (pulmo dextra);*
*4 – левое легкое (pulmo sinister); 5 – диафрагма (diaphragma)*

Желудок, крючковидной формы, малой кривизной обращен влево (рис. 2). К большей части большой кривизны желудка прилежала двудольчатая селезенка (рис. 3) размерами 12,0×6,5×1,5 см (латерально-расположенная, большая доля) и 7,0×5,0×1,0 см (медиально-расположенная, нижняя доля). Желудок переходил в двенадцатиперстную кишку подковообразной формы, скелетотопически располагавшуюся на уровне от второго до четвертого поясничных позвонков. К вогнутой поверхности двенадцатиперстной кишки, обращенной вправо, прилегала головка поджелудочной железы. Хвост поджелудочной железы примыкал к селезенке ниже ворот между ее двумя долями.

Печень занимала большую часть верхнего этажа брюшной полости (рис. 4). На переднюю брюшную стенку она проецировалась по всей надчревной области. Обе доли печени были практически равными по размерам: правая доля – 32,0×17,0×16,0 см, левая доля – 30,0×15,0×14,0 см. В передней части борозды между долями печени залегал желчный пузырь размерами 14,0×6,1×5,5 см, покрытый брюшиной со всех сторон. На переднюю брюшную стенку дно желчного пузыря проецировалось непосредственно под мечевидным отростком. Ко дну и телу желчного пузыря был припаян большой сальник.

Отделы тонкого и толстого кишечника характеризовались обычным анатомическим расположением. Червеобразный отросток отходил от купола слепой кишки, направление его было восходящим, причем по всей длине он был припаян к передневнутренней поверхности слепой кишки. Органы и сосуды малого таза не исследовались.

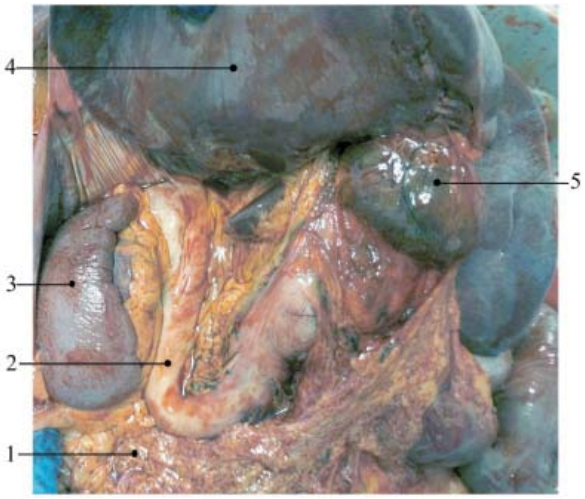



*Рис. 2. Извлеченный органокомплекс с зеркальным расположением внутренних органов (situs viscerum inversus). Обозначения:*
*1 – большой сальник (omentum majus); 2 – желудок (gaster); 3 – селезенка (lien);*
*4 – правая доля печени (lobus hepatis dextra); 5 – желчный пузырь (vesica fellea)*

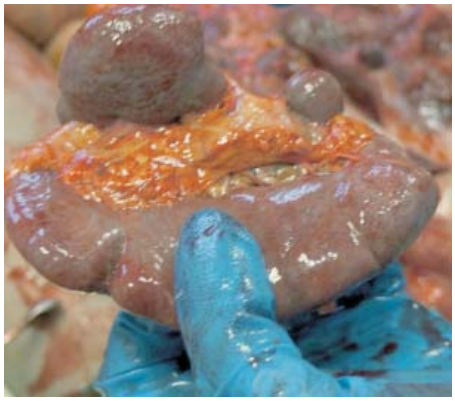


*Рис. 3. Двудольчатая селезенка, извлеченная из органокомплекса с зеркальным расположением внутренних органов (situs viscerum inversus)*

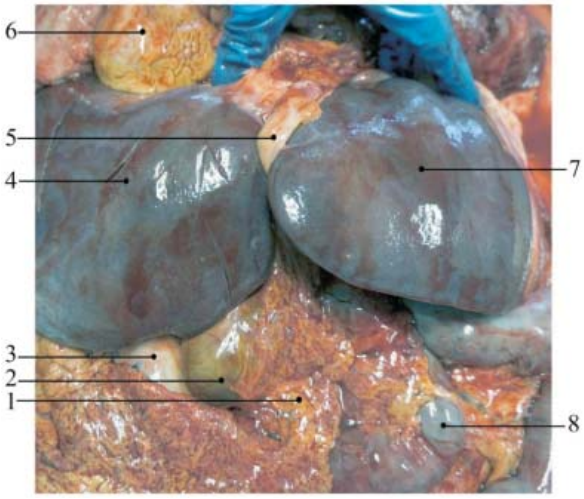



*Рис. 4. Извлеченный органокомплекс с зеркальным расположением внутренних органов (situs viscerum inversus). Обозначения:*
*1 – большой сальник (omentum majus); 2 – желчный пузырь (vesica fellea); 3 – желудок (gaster);*
*4 – правая доля печени (lobus hepatis dextra); 5 – серповидная связка печени (ligamentum falciforme hepatis);*
*6 – сердце (cor); 7 – левая доля печени (lobus hepatis sinister); 8 – тонкий кишечник (intestinum tenue)*

В клинической практике при обследовании пациентов с зеркальным расположением внутренних органов имеется большая вероятность анатомической дезориентировки, что может повлечь постановку неправильного диагноза и выбор некорректного метода лечения заболевания.

### Список литературы

1. Acute appendicitis in situs inversus totalis / S.M. Huang, C.C. Yao, T.P. Tsai, G.W. Hsu // J Am Coll Surg. – 2008. – Vol. 207, № 6. – P. 954.

2. Al Jumaily M., Hoche F. Laparoscopic cholecystectomy in situs invesrus totalis: is it safe? / Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques: Part A. – 2001. – Vol. 11, № 4. – P. 229–231.

3. Left-sided gallbladder: an incidental finding on laparoscopic cholecystectomy / A. Makni, H. Magherbi, R. Ksantini, W. Rebai, Z.B. Safta // Asian J Surg. – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 93–95.

4. Situs anomalies and gastrointestinal abnormalities / S.E. Lee, H.Y. Kim, S.E. Jung, S.C. Lee, K.W. Park, W.K. Kim // J Pediatr Surg. – 2006. – Vol. 41. – P. 1237–1242.

5. Situs inversus totalis with carcinoma of gastric cardia: a case report / P. Ke, Z. Dewu, M. Xiongying, L. Guoqing, L. Yi // World J Surg Oncol. – 2012. – Vol. 10. – P. 263.

### References

1. Acute appendicitis in situs inversus totalis S.M. Huang, C.C. Yao, T.P. Tsai, G.W. Hsu J Am Coll Surg. 2008. Vol. 207, no. 6. pp. 954.

2. Al Jumaily M., Hoche F. Laparoscopic cholecystectomy in situs invesrus totalis: is it safe? Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques: Part A. 2001. Vol. 11, no. 4. pp. 229–231.

3. Left-sided gallbladder: an incidental finding on laparoscopic cholecystectomy A. Makni, H. Magherbi, R. Ksantini, W. Rebai, Z.B. Safta Asian J Surg. 2012. Vol. 35, no. 2. pp. 93–95.

4. Situs anomalies and gastrointestinal abnormalities S.E. Lee, H.Y. Kim, S.E. Jung, S.C. Lee, K.W. Park, W.K. Kim J Pediatr Surg. 2006. Vol. 41. pp. 1237–1242.

5. Situs inversus totalis with carcinoma of gastric cardia: a case report P. Ke, Z. Dewu, M. Xiongying, L. Guoqing, L. Yi // World J Surg Oncol. 2012. Vol. 10. pp. 263.

**Рецензенты:**

Глухов А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж;

Андреев А.А., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 616.348-006.66-02:[612.017.11-06:616-008]-07-036(045)

# НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

**[1]Чеснокова Н.П., [1]Барсуков В.Ю., [1]Понукалина Е.В., [2]Агабеков А.И.**

*[1]ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: Dr.albert.agabekov@yandex.ru;*

*[2]НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД»*

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 46 пациентов с аденокарциномой ободочной кишки, находившихся на лечении на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД» и ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова за период с 2009 по 2013 гг. В работе представлен анализ клеточного состава периферической крови, а также субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), уровня иммуноглобулинов классов G, A, M в крови при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки на различных стадиях распространения неоплазии. Установлена патогенетическая взаимосвязь между динамическими изменениями клеточного состава периферической крови, развитием Т-зависимого, а затем и В-зависимого иммунодефицита при указанной патологии. На начальных стадиях развития аденокарциномы отмечены лимфопения, моноцитопения, снижение уровня CD16 и CD4 Т-лимфоцитов. На метастатических стадиях болезни имеют место снижение содержания в крови CD4, CD8 Т-лимфоцитов, CD19 В-лимфоцитов и иммуноглобулинов классов G,M,A.

**Ключевые слова: аденокарцинома, субпопуляция лимфоцитов, иммуноглобулины**

# IMMUNOLOGIC DEFENCE MECHANISMS DEFICIENCY AS A NEOPLASTIC PROLIFERATION PRODUCING AGENT IN THE PRESENCE OF SEGMENTED INTESTINE MALIGNANT ADENOMA

**[1]Chesnokova N.P., [1]Barsukov V.Y., [1]Ponukalina E.V., [2]Agabekov A.I.**

*[1]V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of Russian Minzdrav State Government-Funded Educational Institution of Higher Professional Education, Saratov, e-mail: Dr.albert.agabekov@yandex.ru;*

*[2]Railway Clinical Hospital at the Saratov-II Station of the RZhD OAO (Open Joint-Stock Company) Non-Government Healthcare Institution*

A complex clinical and laboratory examination of 46 patients suffering segmented intestine malignant adenoma receiving medical treatment in the Railway Clinical Hospital at the Saratov-II Station of the RZhD OAO (Open Joint-Stock Company) Non-Government Healthcare Institution and Regional Clinical Hospital in the city of Saratov State Healthcare Institution during the period from 2009 to 2013 has been held. The article presents the analysis of peripheral blood cell structure, lymphocytes sub-population structure (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) and class G, A, M immunoglobulin level in blood in the presence of segmented intestine ascending segment malignant adenoma at different stages of neoplasia development. Patogenetic correlation between dynamic changes in peripheral blood cell structure and T-dependent and B-dependent immunodeficiency in the presence of the pathology named has been established. The early stages of adenocarcinoma development are characterized by lymphopenia, monocytopenia, reduction in CD16 and CD4 T-lymphocytes level. The metastasis stages are characterized by reduction in CD4, CD8 T-lymphocytes, CD 19 B-lymphocytes and G, M and A immunoglobulin levels in blood.

**Keywords: malignant adenoma, lymphocytes sub-population, immunoglobulins**

Определяющими факторами дальнейшего изучения проблем этиологии, патогенеза, диагностики и лечения аденокарциномы ободочной кишки являются резкое возрастание частоты указанной патологии в эпидемиологической структуре онкологических заболеваний, а в ряде случаев и безуспешность современных методов комплексной терапии. Так, в ряде источников указывается, что в России за последние 50 лет (с 1960 по 2010 гг.) число первично заболевших колоректальным раком (КРР) или карциномой толстой кишки возросло в 7 раз [1, 2, 3, 4], а за последние 10 лет количество больных КРР увеличилось на 22 %.

Высока заболеваемость онкопатологией ободочной кишки в Саратовской области. В 2012 году было зарегистрировано 544 новых случая заболевания раком ободочной кишки [5].

Практика показывает, что при выполнении даже технически совершенного оперативного вмешательства, использовании современной полихимио- и лучевой терапии остается достаточно высоким риск развития рецидивов в течение первых 5–10 лет [9, 10, 11]

Данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что формирование начальной стадии опухолевого процесса – малигнизации клетки – еще не означает обязательного развития последующих

стадий канцерогенеза – промоции и опухолевой прогрессии, одним из проявлений которой являются инвазия и метастазирование опухолевых клеток.

Малигнизированные клетки в крови и тканях подвергаются элиминации при участии моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, а также неспецифических воздействий ряда цитокинов (TNF α, IL-1), за счет аллогенного торможения, кейлонного ингибирования [6].

Следует отметить, что до настоящего момента в значительной мере не систематизированы данные относительно динамических изменений иммунного статуса при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки на разных стадиях распространения опухолевого процесса.

**Цель исследования** – провести сравнительную оценку состояния иммунологических механизмов защиты при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки в соответствии с мониторингом показателей клеточного состава белой крови, в частности субпопуляционного состава лимфоцитов, а также уровня иммуноглобулинов в крови на различных стадиях распространения неоплазии.

## Материал и методы исследования

Для оценки иммунологического статуса у пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки проведено традиционное клинико-лабораторное обследование 46 онкологических больных.

Все обследуемые больные находились на стационарном лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД» и ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова) за период с 2009 по 2013 гг.

Иммунологический статус пациентов оценивали до лечения в двух группах сравнения. Первая группа включила 22 пациента с I–II стадией опухолевого процесса (T1–2N0M0), вторая группа – 24 пациента с III–IV стадиями заболевания (T3-4(a, в) N0M0, T3–4(a, в) N1-2M0) [8].

В I группе наблюдения средний возраст составил 57,3 лет, во II группе наблюдения средний возраст составил 62,6 лет.

По полу больные распределились следующим образом: в I группу наблюдения было включено 10 женщин и 12 мужчин, во II группу наблюдения – 11 женщин и 13 мужчин.

Группу сравнения составили 29 практически здоровых людей (средний возраст – 56,4 лет). Причем по полу распределились следующим образом – 13 женщин и 16 мужчин.

Группы исключения составили пациенты с предшествующими или сопутствующими онкологическими и аллергическими заболеваниями, эндокринопатиями, декомпенсированными формами висцеральной патологии.

Клеточный состав крови оценивали на аппарате «Sysmex-K1000» и с помощью световой микроскопии. Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов ($CD_3$, $CD_4$, $CD_8$-Т-лимфоциты, CD19-В-лимфоциты, CD16-лимфоциты) периферической крови проводилась методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (Москва). Исследование в крови иммуноглобулинов классов G, A, M проведено методом радиальной иммунодиффузии. Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows (версия 6.0) с помощью общепринятых методов статистического анализа, позволивших определить критерии достоверности Стьюдента, расчет средней арифметической. Достоверными считали различия при $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$.

## Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты исследований, развитие начальных локально-региональных стадий аденокарциномы (T1–2N0M0), не отражалось на количестве общего содержания лейкоцитов периферической крови, однако анализ лейкоцитарной формулы свидетельствовал о развитии лимфопении, моноцитопении, ускорении СОЭ (табл. 1).

Обращает на себя внимание и изменение субпопуляционного состава лимфоцитов на ранних стадиях канцерогенеза. При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов обнаружено резко выраженное снижение уровня $CD_{16}$ лимфоцитов или натуральных киллеров (NK-клеток) (табл. 2).

Как известно, вместе с моноцитами и тканевыми макрофагами NK-клетки обеспечивают первую линию защиты против клеток, несущих генетически чужеродную информацию, в частности малигнизированных клеток. Механизмы элиминации опухолевых клеток при участии NK-лимфоцитов включают реакции антителозависимого цитолиза.

Таким образом, развитие стадий малигнизации и промоции при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки сочетается с недостаточностью начальных механизмов элиминации малигнизированных клеток, обеспечиваемых за счет макрофагальной реакции и антителозависимого цитолиза при участии NK-клеток.

Как оказалось, на фоне лимфопении заметно снижалось и содержание $CD_3$ Т-лимфоцитов за счет падения уровня $CD_4$ Т-хелперов. Последние, как известно, обеспечивают включение в иммунный ответ гуморального или клеточного звеньев иммунитета за счет участия $CD_{19}$-В или $CD_8$-Т лимфоцитов. Как показали проведенные нами исследования, уровень $CD_{19}$-лимфоцитов в крови не изменился на ранних стадиях аденокарциномы ободочной кишки. Оставалось в пределах нормы и содержание в крови иммуноглобулинов исследуемых классов (Ig G, Ig M, Ig A) (табл. 3).

**Таблица 1**

Показатели клеточного состава периферической крови у больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки при I-II и III-IV стадиях заболевания

| Изучаемые показатели | Контрольная группа | | Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | I–II стадии неоплазии | | | III–IV стадии неоплазии | | |
| | *n* | M ± m | *n* | M ± m | *P* | *n* | M ± m | *P* |
| Общее число лейкоцитов ($\cdot 10^9$/л) | 29 | 6,3 ± 0,17 | 22 | 6,8 ± 0,19 | P > 0,05 | 24 | 14,6 ± 0,61 | P < 0,001<br>P1 < 0,001 |
| Абсолютное число лимфоцитов ($\cdot 10^9$/л) | 29 | 2,2 ± 0,09 | 22 | 1,3 ± 0,05 | P < 0,001 | 24 | 0,8 ± 0,02 | P < 0,001<br>P1 < 0,001 |
| Содержание палочкоядерных лейкоцитов (%) | 29 | 2,3 ± 0,06 | 22 | 2,5 ± 0,08 | P < 0,05 | 24 | 10,2 ± 0,39 | P < 0,001<br>P1 < 0,001 |
| Содержание сегментоядерных лейкоцитов (%) | 29 | 51,7 ± 2,48 | 22 | 53,5 ± 2,5 | P > 0,05 | 24 | 56,1 ± 2,7 | P > 0,05<br>P1 > 0,05 |
| Содержание моноцитов (%) | 29 | 5,6 ± 0,17 | 22 | 2,3 ± 0,09 | P < 0,001 | 24 | 1,7 ± 0,06 | P < 0,001<br>P1 < 0,001 |
| Содержание эозинофилов (%) | 29 | 3,1 ± 0,08 | 22 | 3,2 ± 0,09 | P > 0,05 | 24 | 5,4 ± 0,11 | P < 0,001<br>P1 < 0,001 |
| Содержание лимфоцитов (%) | 29 | 30,1 ± 1,31 | 22 | 21,7 ± 1.02 | P < 0,001 | 24 | 18,9 ± 0,81 | P < 0,001<br>P1 < 0,05 |
| Тромбоциты (*$10^9$ /л) | 29 | 257,6 ± 11,31 | 22 | 243,4 ± 12,09 | P > 0,05 | 24 | 171,5 ± 8,12 | P < 0,001<br>P1 < 0,001 |
| Эритроциты (*$10^{12}$/л) | 29 | 4,4 ± 0,08 | 22 | 3,4 ± 0,13 | P < 0,001 | 24 | 3,1 ± 0,11 | P < 0,001<br>P1 > 0,05 |
| Гемоглобин (г/л) | 29 | 130,3 ± 6,21 | 22 | 110,1 ± 5,22 | P < 0,05 | 24 | 97,4 ± 4,57 | P < 0,001<br>P1 > 0,05 |
| СОЭ (мм/ч) | 29 | 9,3 ± 0,21 | 22 | 16,7 ± 0,63 | P < 0,001 | 24 | 28,2 ± 1,11 | P < 0,001<br>P1 < 0,001 |

Примечания:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I–II стадиями этой же формы патологии.

**Таблица 2**

Показатели содержания в крови отдельных субпопуляций лимфоцитов у больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки при I–II и III–IV стадиях заболевания

| Изучаемые показатели | Контрольная группа | | Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | I–II стадии неоплазии | | | III–IV стадии неоплазии | | |
| | *n* | M ± m | *n* | M ± m | *P* | *n* | M ± m | *P* |
| $CD_3$ (%) | 29 | 62,8 ± 3,03 | 22 | 44,9 ± 2,11 | P < 0,001 | 24 | 32,4 ± 1,52 | P < 0,001<br>P1 < 0,001 |
| $CD_4$ (%) | 29 | 41,4 ± 1,88 | 22 | 24,2 ± 1,08 | P < 0,001 | 24 | 17,1 ± 0,55 | P < 0,001<br>P1 < 0,001 |
| $CD_8$ (%) | 29 | 21,4 ± 0,71 | 22 | 20,7 ± 0,87 | P > 0,05 | 24 | 15,3 ± 0,46 | P < 0,001<br>P1 < 0,001 |
| $CD_4/CD_8$ | 29 | 1,93 ± 0,061 | 22 | 1,17 ± 0,037 | P < 0,001 | 24 | 1,12 ± 0,028 | P < 0,001<br>P1 > 0,05 |
| $CD_{16}$ (%) | 29 | 16,8 ± 0,41 | 22 | 12,3 ± 0,31 | P < 0,001 | 24 | 10,7 ± 0,27 | P < 0,001<br>P1 < 0,001 |
| $CD_{19}$ (%) | 29 | 21,2 ± 0,86 | 22 | 19,1 ± 0,63 | P > 0,05 | 24 | 17,6 ± 0,58 | P < 0,05<br>P1 > 0,05 |

Примечания:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I–II стадиями этой же формы патологии.

Обнаруженное нами отсутствие изменений содержания $CD_{19}$ В-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов классов G, A, M в крови на начальных стадиях опухолевого процесса при аденокарциноме ободочной кишки свидетельствует о том, что функциональное состояние В-системы лимфоцитов не является определяющим фактором в инициации канцерогенеза.

При развитии метастатических стадий аденокарциномы ободочной кишки возникали характерные проявления системного действия опухоли на организм. Об этом свидетельствовали развитие лейкоцитоза, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, эозинофилия, лимфопения, ускорение СОЭ (табл. 1).

Более значительными были изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, на что указывало падение уровня $CD_3$-популяции Т-лимфоцитов за счет $CD_4$ Т-лимфоцитов, а также $CD_{16}$ лимфоцитов, выраженные в более значительной степени, чем на ранних стадиях заболевания (табл. 2).

На метастатических стадиях аденокарциномы возникало иммунодефицитное состояние и по В-системе лимфоцитов: количество $CD_{19}$ В-лимфоцитов заметно снижалось, падал и уровень продуцируемых иммуноглобулинов классов G, A, M (табл. 3).

**Таблица 3**

Показатели уровня иммуноглобулинов и CD19-В-лимфоцитов в крови у больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки при I–II и III–IV стадиях заболевания

| Изучаемые показатели | Контрольная группа | | Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | I–II стадии неоплазии | | | III–IV стадии неоплазии | | |
| | *n* | M ± m | *n* | M ± m | *P* | *n* | M ± m | *P* |
| IgG (г/л) | 26 | 14,43 ± 0,58 | 20 | 14,02 ± 0,39 | P > 0,05 | 23 | 13,15 ± 0,17 | P < 0,05<br>P1 > 0,05 |
| IgA (г/л) | 26 | 3,32 ± 0,064 | 20 | 2,95 ± 0,046 | P > 0,05 | 23 | 2,72 ± 0,034 | P < 0,05<br>P1 > 0,05 |
| IgM (г/л) | 26 | 1,81 ± 0,084 | 20 | 1,67 ± 0,077 | P > 0,05 | 23 | 1,56 ± 0,069 | P < 0,05<br>P1 > 0,05 |

Примечания:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I–II стадиями этой же формы патологии.

Обнаруженное нами прогрессирующее снижение уровня $CD_3$ лимфоцитов, за счет падения содержания $CD_4$ и $CD_8$ Т-лимфоцитов на метастатических стадиях опухолевого процесса свидетельствует о подавлении не только хелперной функции Т-лимфоцитов, но и эфферентного звена клеточного иммунитета. Как известно, $CD_8$ Т-лимфоциты обеспечивают цитолиз клеток, несущих генетически чужеродную информацию, развитие «киллерного» удара, коллоидно-осмотического шока, а также продукцию лимфокинов – медиаторов клеточной гиперчувствительности. Следовательно, при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки в условиях дефицита $CD_8$ Т-лимфоцитов подавляются указанные механизмы антицеллюлярной защиты организма от малигнизированных клеток. Дефицит $CD_4$ Т-лимфоцитов на метастатических стадиях заболевания сопровождается нарушением вовлечения в иммунный процесс В-системы лимфоцитов, на что указывало уменьшение субпопуляции $CD_{19}$ – клеток, а также уровня иммуноглобулинов классов G, A, M в крови.

Таким образом, формирование метастатических стадий аденокарциномы ободочной кишки происходит на фоне прогрессирующей недостаточности В- и Т-систем лимфоцитов, NK-клеток, моноцитов крови, обеспечивающих в условиях нормы адекватную элиминацию трансформированных клеток, несущих генетически чужеродную информацию.

Сравнительная оценка состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета на разных стадиях распространения аденокарциномы ободочной кишки позволила установить патогенетическую взаимосвязь между формированием Т-зависимого, В-зависимого иммунодефицита и развитием опухолевой прогрессии. Аналогичная закономерность отмечена нами в динамике распространения узловой и отечно-инфильтративной форм рака молочной железы, рака щитовидной железы, при полинеоплазиях [6, 7].

## Выводы

1. Одним из патогенетических факторов распространения неоплазии при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки является недостаточность механизмов элиминации опухолевых клеток, обусловленная развитием Т- и В-зависимого иммунодефицитного состояния.

2. Развитие стадий инициации и промоции у пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки сочетается со сдвигами клеточного состава периферической крови в виде лимфопении, моноцитопении, снижения уровня субпопуляции $CD_{16, a}$ также $CD_3$ лимфоцитов за счет $CD_4$–Т-хелперов.

3. Обнаружен параллелизм между последовательным формированием локально-региональной стадией (Т1–2N0M0) заболевания, стадией метастазирования (Т3-4(а,в) N0M0, Т3–4(а,в)N1-2M0) и прогрессирующим иммунодефицитом соответственно по Т- и В-системам лимфоцитов, уровню NK-клеток.

4. В качестве дополнительных прогностических критериев возможности формирования метастазов при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки могут быть использованы показатели клеточного состава периферической крови и субпопуляционного состава лимфоцитов.

5. Прогностически неблагоприятными критериями развития опухолевой прогрессии и формирования процесса метастазирования, при отсутствии соответствующей клинической манифестации, являются прогрессирующие в динамике заболевания аденокарциномой лимфопения, моноцитопения, снижение уровня NK-клеток, $CD_3$ CD4 $CD_8$ – Т-лимфоцитов, а затем $CD_{19}$ – В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов классов G, A, M.

## Список литературы


1. Александров В.Б. Рак прямой кишки. – М., 2006.

2. Белоусова Е.А. Воспалительные заболевания толстой кишки как предраковые заболевания // Рос. журн. гастроэнтерол. гнпатол. Колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 56–62.

3. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Шелыгин Ю.А. Диагностика и лечение рака толстой кишки // Рус. мед. журн. – 1998. – № 6 (19). – С. 1244–1256.

4. Гарькавцева Р.Ф., Белов Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака / под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2001. – С. 10–16.

5. Итоги работы онкологической службы Саратовской области, 2012.

6. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во: СГМУ, 2011. – 600 с.

7. Современная онкология: проблемы и возможности их решения/ Под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. – 431 с.

8. TNM: Классификация злокачественных опухолей / под ред. Л.Х. Собина и др.; пер. с англ. и научн. ред. А.И. Щёголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов. – М.: Логосфера, 2011. – 304 с.

9. Bates S.E., Longo D.L. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. Semin. Oncol. 1987; 14: 102.

10. Hayash N., Egami H., Kai M. Et al. No-touch isolation technique reduces intra-operatives heddingbof tumor cels the portal vein during resection of colorectal cancer. Surgery 1999; 125: 369–374.

11. O,Connel M.J., Laurie J.A., Kahn M. et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 295–300.


## References


1. Aleksandrov V.B. Rak prjamoj kishki. M., 2006

2. Belousova E.A. Vospalitel'nye zabolevanija tolstoj kishki kak predrakovye zabolevanija // Ros. zhurn. gastrojenterol. gnpatol. Koloproktol. 2002. T. 12, no. 4. pp. 56–62.

3. Vorob'ev G.I., Odarjuk T.S., Shelygin Ju. A. Diagnostika i lechenie raka tol-stoj kishki // Rus. med. zhurn. 1998. no. 6 (19). pp. 1244–1256.

4. Gar'kavceva R.F., Belov N.F. Geneticheskie aspekty raka tolstoj kishki // No-voe v terapii kolorektal'nogo raka/ Pod red. N.I. Perevodchikovoj. M., 2001. pp. 10–16.

5. Itogi raboty onkologicheskoj sluzhby Saratovskoj oblasti, 2012.

6. Kancerogenez: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty / Pod obshhej red. V.M. Popkova, N.P. Chesnokovoj, V.Ju. Barsukova.- Saratov: Izd-vo: SGMU, 2011, 600 p.

7. Sovremennaja onkologija: problemy i vozmozhnosti ih reshenija/ Pod obshhej red. V.M. Popkova, N.P. Chesnokovoj, V.Ju. Barsukova. Saratov: Izd-vo: SGMU, 2012, 431 p.

8. TNM: Klassifikacija zlokachestvennyh opuholej / Pod red. L.H. Sobina i dr.; per. s angl. I nauchn. Red. A.I. Shhjogolev, E.A. Dubova, K.A. Pavlov. M.: Logosfera, 2011. 304 p.

9. Bates S.E., Longo D.L. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. Semin. Oncol. 1987; 14: 102.

10. Hayash N., Egami H., Kai M. Et al. No-touch isolation technique reduces intra-operatives heddingbof tumor cels the portal vein during resection of colorectal cancer. Surgery 1999; 125: 369–374.

11. O·Connel M. J., Laurie J. A., Kahn M. et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 295–300.



**Рецензенты:**

Моррисон В.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии им. А.А. Богомольца, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Толстокоров А.С., д.м.н., профессор кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 12.03.2014.

УДК 616.147.3-007.64-089.8:615.849.19

# ЭНДОВЕНОЗНАЯ ЛАЗЕРНАЯ КОАГУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**[2]Шалашов А.Г., [1,2]Корымасов Е.А., [1,2]Казанцев А.В.**

*[1]ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара;*
*[2]ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина», Самара,*
*e-mail: korymasov@mail.ru, shalashov@mail.ru, dockazantsev@mail.ru*

Представлены результаты лечения 241 больного с варикозной болезнью нижних конечностей методом эндовенозной лазерной коагуляции (ЭВЛК). Для ЭВЛК использовали диодный отечественный лазер «Креолка» фирмы «Техника-про», длина волны 980 нм, мощность, используемая для ЭВЛК, – 10–12 Ватт. ЭВЛК проводили по 10–20 с на 1 позицию в зависимости от толщины вены, тракция световода 1–2 см. Критерием адекватности облитерации большой подкожной вены (БПВ) были ультразвуковые признаки окклюзии вены, коллатерали обрабатывали из отдельных проколов. Технический успех операции был достигнут во всех случаях, что подтверждалось данными цветного дуплексного сканирования. Интраоперационных осложнений не было. Отдаленный результат изучен у 174 (72,2%) больных в срок до 5 лет. Признаки окклюзии БПВ на всем протяжении выявлены у 168 (96,4%) больных, признаки частичной реканализации БПВ выявлены у 6 (3,5%) больных. У больных с частичной реканализацией БПВ повторная ЭВЛК потребовалась у 4 (2,4%) больных.

**Ключевые слова: варикозная болезнь, эндовенозная лазерная коагуляция**

# ENDOVENOUS LAZER TREATMENT IN TREATING PATIENTS WITH LOWER LIMB VARICOSITY

**[2]Shalashov A.G., [1,2]Korymasov E.A., [1,2]Kazantsev A.V.**

*[1]Samara State Medical University, Samara;*
*[2]Samara Regional Clinical Hospital. MI Kalinin, Samara, e-mail: korymasov@mail.ru, shalashov@mail.ru, dockazantsev@mail.ru*

Results of treatment of 241 patients with varicose disease of the lower extremities by endovenous laser treatment (EVLK). EVLK used for laser diode domestic «Creole» firm «Tech-Pro», a wavelength of 980 nm, Power used for EVLK – 10–12 Watts. EVLK performed 10–15 seconds to the 1 position, depending on the thickness of the vein, traction fiber 1–2 cm adequacy criterion obliteration of the great saphenous vein (GSV) were ultrasound signs of vein occlusion, collaterals were treated with separate punctures. The technical success of the operation was achieved in all cases, which was confirmed by color duplex scanning. Intraoperative complications. Long-term outcome was studied in 174 (72,2%) patients in the period up to 5 years. GSV occlusion signs throughout detected in 168 (96,4%) patients, partial recanalization of the GSV signs were detected in 6 (3,5%) patients. In patients with partial recanalization of the GSV re EVLK required in 4 (2,4%) patients.

**Keywords: varicose disease, endovenous laser coagulation**

Проблема лечения варикозной болезни нижних конечностей до настоящего времени далека от разрешения и чрезвычайно актуальна в связи с большим распространением этого заболевания. Среди населения индустриально развитых стран заболевание встречается в 20–50% [1]. В России варикозная болезнь диагностируется у 35–38 млн человек, причем у 15% из них имеются трофические нарушения различной степени выраженности [2]. На сегодняшний день в России комбинированная флебэктомия как традиционный метод хирургического лечения варикозной болезни играет ведущую роль. Необходимость в госпитализации, наличие общего обезболивания, низкий косметический эффект, определенный процент осложнений в послеоперационном периоде, длительная реабилитация приводят к неудовлетворенности пациентов и хирургов результатами традиционных методов лечения [3]. Появление новых, в частности эндовазальных технологий, в конце XX века позволило устранить недостатки открытых методов лечения. Одним из наиболее перспективных эндовазальных методов лечения варикозной болезни на сегодняшний день является эндовенозная лазерная коагуляция (ЭВЛК). Данный метод уже получил широкое распространение, техника выполнения его постоянно совершенствуется, а ближайшие результаты весьма оптимистичны, однако объективная оценка может быть полной только после изучения отдаленных результатов лечения.

**Цель исследования:** изучение отдаленных результатов эндовенозной лазерной коагуляции у больных с варикозной болезнью нижних конечностей.

## Материалы и методы исследования

В Самарской областной клинической больнице им. М.И. Калинина с 2008 по 2009 г. эндовенозная лазерная коагуляция выполнена у 241 больного

с варикозной болезнью нижних конечностей. Все вмешательства выполнены амбулаторно, без госпитализации, в условиях поликлиники. По международной классификации CEAP больные распределились следующим образом: C2 выявлена у 85 (35,3 %) больных, C3 – у 73 (30,3 %), C4 – у 61 (25,3 %), C5 – у 22 (9,1 %). Мужчин было 36 (14,9 %), женщин – 205 (85,1 %). Средний возраст составил – 46,3 ± 4,36 года. Длительность заболевания варьировала от 3 до 20 лет. Больные предъявляли жалобы на боли в конечности (55,3 %), чувство тяжести (44,6 %), ночные судороги (19,3 %), отечность (56,4 %).

Всем больным перед оперативным вмешательством, наряду с общеклиническим обследованием, выполняли цветное дуплексное картирование (ЦДК) вен нижних конечностей. При этом оценивали степень варикозной трансформации подкожных вен, состояние сафено-феморального и сафено-поплитеального соустьев, наличие патологического рефлюкса по глубоким венам, локализацию и диаметр несостоятельных перфорантных вен. У всех больных выявили несостоятельность клапана сафено-феморального соустья с различной протяженностью рефлюкса по стволу большой подкожной вены (БПВ) и ее притокам. Распространенный тотальный патологический венозный рефлюкс, послуживший показанием к ЭВЛК всего ствола БПВ, выявили у 192 (79,6 %) пациентов. Сегментарный, на протяжении бедра, патологический венозный рефлюкс выявлен у 49 (20,4 %) пациентов; им была выполнена ЭВЛК БПВ на бедре. Средний диаметр БПВ на бедре составил 8,3 ± 4,27 см.

Для ЭВЛК использовали диодный отечественный лазер «Креолка» фирмы «Техника-про», длина волны 980 нм., мощность, используемая для ЭВЛК, – 10–12 Ватт. С целью профилактики развития тромбоза глубоких вен перед процедурой, вводили низкомолекулярный гепарин (надропарин 0,3 или эноксапарин 0,4) подкожно, однократно. Перед ЭВЛК проводили премедикацию. Доступ к БПВ выполняли типично у медиальной лодыжки под местным обезболиванием. В БПВ вводили ангиографический катетер толщиной 5F; катетер устанавливали под ультразвуковым контролем на 2–3 см ниже устья БПВ. Если диаметр БПВ был 1,7–2 см, то выполняли кроссэктомию. Под контролем УЗИ проводили инфильтрационную анестезию 0,25 % раствором новокаина вдоль всей БПВ. ЭВЛК проводили по 10–15 с на 1 позицию в зависимости от толщины вены, тракция световода была 1–2 см (в зависимости от толщины вены). Критерием адекватности облитерации БПВ были ЦДК – признаки окклюзии вены. Коллатерали обрабатывали из отдельных проколов.

Ровный ход БПВ не являлся определяющим фактором при проведении ЭВЛК. В случае возникновения сложностей при проведении ангиографического катетера выполняли дополнительную пункцию или устанавливали дополнительный катетер. Кроме того, не редкостью были выявленные при УЗИ несколько стволов БПВ на голени или бедре. Каждый выявленный такой ствол обрабатывали отдельно. В зоне трофических расстройств ЭВЛК мы не применяли, но старались обработать максимально возможное количество вен по периферии зоны трофических расстройств, в пределах неизмененных тканей.

В послеоперационном периоде больным рекомендовали активный режим, назначали постоянную эластическую компрессию конечности в течение 3 недель, в последующем – ношение эластичных чулок 2 компрессионного класса до 2 месяцев в дневное время, флеботропную терапию. Первую перевязку выполняли на следующие сутки в горизонтальном положении больного.

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты лечения оценивали по характеру течения послеоперационного периода, данным ультразвукового исследования и отдаленным результатам. Технический успех операции был достигнут во всех случаях, что подтверждалось данными ЦДК. Интраоперационных осложнений не было.

В первые сутки после операции пациенты отмечали умеренную болезненность по ходу облитерированной БПВ. На третьи сутки 63 % больных оценивали выраженность боли как незначительную. Умеренная отечность, гиперемия и уплотнение по ходу ствола БПВ на голени были у 47 (19,5 %) пациентов. Воспалительных инфильтратов по ходу коагулированной вены или развития острого тромбоза глубоких вен конечности не отмечено. Через 10 дней у 95,6 % больных отсутствовали какие-либо жалобы, и они расценивали результат лечения как хороший. У остальных пациентов болезненность сохранялась в течение 2 недель.

Регресс хронической венозной недостаточности отмечен у всех больных (табл. 1). У пациентов с клиническими классами C4 и C5 происходило уменьшение площади очагов липодермосклероза и гиперпигментации кожи. Отрицательная динамика отмечена у 2 (4,2 %) пациентов с C2 и у 2 (5,1 %) пациентов с C3 клинической группой по CEAP. При объективном исследовании ухудшения состояния конечностей не было.

Отдаленные результаты изучены у 174 (72,2 %) больных в срок до 5 лет. Признаки окклюзии БПВ на всем протяжении выявлены у 168 (96,4 %) больных, признаки частичной реканализации БПВ выявлены у 6 (3,5 %) больных. У больных с частичной реканализацией БПВ повторная ЭВЛК потребовалась у 4 (2,4 %) больных. Пациенты самостоятельно оценили результаты своего лечения по шкале от 1 до 5 баллов. Результаты анкетирования в зависимости от исходной ХВН представлены в табл. 2.

Подавляющее число опрошенных пациентов – 159 (91,4 %), оценило результаты лечения на 4 и 5. Пациенты, неудовлетворенные результатами, как правило, имели сопутствующие заболевания (остеохондроз и различные заболевания суставов), и их надежды на улучшение состояния после операции не оправдались.

Травматичность, низкий косметический эффект, риск послеоперационных осложнений при комбинированной флебэктомии

в основном связаны с удалением БПВ зондом Бебкокка и подкожных вен из отдельных разрезов. Поэтому большой интерес вызывает развитие малоинвазивных методик – лазерной и радиочастотной облитерации вен [6, 8].

**Таблица 1**

Изменение степени ХВН после операции

| Исходная степень ХВН | Степень ХВН после операции | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C0 | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 |
| C2 (*n* = 48) | 21 (43,8%) | 12 (25%) | 9 (18,8%) | 4 (8,3%) | 2 (4,2%) | 0 |
| C3 (*n* = 39) | 6 (15,4%) | 12 (30,8%) | 0 | 19 (48,7%) | 2 (5,1%) | 0 |
| C4 (*n* = 77) | 10 (13,0%) | 23 (29,9%) | 4 (5,2%) | 19 (24,7%) | 21 (27,3%) | 0 |
| C5 (*n* = 10) | 2 (20%) | 0 | 2 (20%) | 4 (40%) | 0 | 2 (20%) |

**Таблица 2**

Оценка пациентами результатов лечения

| Исходная степень ХВН | Оценка результата операции | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| C2 (*n* = 48) | 23 (47,9%) | 19 (39,6%) | 4 (8,3%) | 2 (4,2%) | 0 |
| C3 (*n* = 39) | 22 (56,4%) | 13 (33,3%) | 4 (10,2%) | 0 | 0 |
| C4 (*n* = 77) | 36 (46,8%) | 36 (46,8%) | 1 (1,3%) | 2 (2,6%) | 2 (2,6%) |
| C5 (*n* = 10) | 7 (70%) | 3 (30%) | 0 | 0 | 0 |

Применение высокоэнергетических лазеров является одним из последних достижений в лечении варикозной болезни. Чаще всего ЭВЛК используется как малотравматичная альтернатива зондовому удалению большой или малой подкожной вены. Эндовазальное применение лазера заданной мощности приводит к равномерному воздействию тепловой энергии на всю внутреннюю поверхность вены, в результате чего происходит повреждение стенок вен с образованием асептического тромбоза [5]. Важную роль в выраженности теплового поражения стенки вены играют длина волны излучения и значение энергии лазерного импульса. Энергия импульса должна быть такой, чтобы тепловое воздействие не распространялось за пределы стенки сосуда и не приводило к повреждению окружающих тканей. В последующем, при соблюдении правил компрессионной терапии вена полностью и равномерно замещается рубцовой тканью. Недостаточная эффективность лазерной коагуляции вен может быть обусловлена техническими особенностями аппаратуры и невозможностью создания достаточной плотности мощности [7].

Результаты ЭВЛК показали существенное снижение травматичности вмешательства, что способствовало более легкому течению послеоперационного периода за счет уменьшения болевого синдрома, отсутствия гематомы по ходу БПВ и снижения частоты раневых осложнений. Гиперпигментация кожи, тромбофлебиты и болезненность по ходу вены могут быть обусловлены неправильно подобранной мощностью лазерного излучения и режимом воздействия. После ЭВЛК магистральных вен мы не наблюдали случаев полной реканализации их стволов. Признаки частичной реканализации БПВ выявлены у 6 (3,5%) больных, причем повторная ЭВЛК потребовалась у 4 (2,4%) больных.

## Заключение

Ближайшие и отдаленные результаты демонстрируют, что эндовенозная лазерная коагуляция у больных с варикозной болезнью нижних конечностей уменьшает травматичность операции, способствует легкому течению послеоперационного периода. ЭВЛК является высокоэффективным, малотравматичным методом лечения и позволяет заменить традиционные методы хирургического лечения у большинства больных.

## Список литературы

1. Малахов Ю.С., Аверьянов Д.А., Иванов А.В. Преимущества эндовенозной лазерной коагуляции в хирургическом лечении варикозной болезни // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т.17. – № 4. – С. 77–82.

2. Флебология: руководство для врачей / под. ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2005. – 661.

3. Хирургическое лечение варикозно измененных притоков подкожных вен / А.И. Чернооков, А.Ю. Котаев, П.Е. Вахратьян, А.М. Николаев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т.19. – № 4. – С. 77–81.

4. Шайдаков Е.В., Илюхин Е.А., Петухов А.В. Эндовазальная лазерная облитерация магистральных подкожных

вен – механизм действия // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т.18. – № 1. – С. 148–156.

5. Эндовазальная коагуляция вен высокоэнергетическим лазером (Nd:Yag) в лечении варикозной болезни нижних конечностей / Г.Н. Назаренко, В.В. Кунгурцев, В.И. Сидоренко, Г.А. Кучин // Флебология. – 2008. – Т.2. – № 3. – С. 10–15.

6. Proebstle T.M., Moehler N., Herdemann S. Reduced recanalization rates of the great saphenous vein after endovenous laser treatment with increased energy dosing: definition of a threshold for the endovenous fluence equivalent // J. Vase Surg. – 2006. – Vol. 44. – № 4. – P. 834–839.

7. Mekano A., Hatfild J., Bree J. Combined endovenous laser therapy and ambulatory phlebectomy: refinement of a new technique // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2006. – Vol. 32. – № 6. – P. 725–729.

8. Vuylsteke M. Endovenous laser treatment: a morphological study in an animal model // Phlebology. – 2009. – Vol. 24. – № 4. – P. 75–166.

## References

1. Malakhov Y.S., Averyanov D.A., Ivanov A.V. Benefits of endovenous laser coagulation in the surgical treatment of varicose disease, Angiology and Vascular Surgery, 2011, Vol. 17, no 4, pp. 77–82.

2. Phlebology: a guide for physicians / under. Ed. V.S. Saveliev., M.: Medicine, 2005, 661 p.

3. Chernookov A.I., Kotaev A.Yu., Vakhratyan P.E., Nikolaev A.M. Surgical treatment of varicose modified tributaries of the saphenous veins, Angiology and Vascular Surgery, 2013, Vol. 19, no 4, pp. 77–81.

4. Shaydakov E.V., Ilukhin E.A., Petukhov A.V. Endovenous laser obliteration of the main saphenous veins – mechanism of action, Angiology and Vascular Surgery, 2012, Vol. 18, no 1, pp. 148–156.

5. Nazarenko G.N., Kungurtsev V.V., Sidorenko V.I., Kuchin G.A. Endovenous vein coagulation high-energy laser (Nd: Yag) in the treatment of lower limb varicosity, Phlebology, 2008, Vol. 2, no 3, pp. 10–15.

6. Proebstle T.M., Moehler N., Herdemann S. Reduced recanalization rates of the great saphenous vein after endovenous laser treatment with increased energy dosing: definition of a threshold for the endovenous fluence equivalent J. Vase Surg, 2006, Vol. 44, no 4, pp. 834-839.

7. Mekano A., Hatfild J., Bree J. Combined endovenous laser therapy and ambulatory phlebectomy: refinement of a new technique. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg, 2006, Vol. 32, no 6, pp. 725–729.

8. Vuylsteke M. Endovenous laser treatment: a morphological study in an animal model, Phlebology, 2009, Vol. 24, no 4, pp. 75–166.

**Рецензенты:**

Кривощеков Е.П., д.м.н., профессор кафедры хирургии института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета, г. Самара;

Пушкин С.Ю., д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 2 Самарского государственного медицинского университета, заместитель главного врача по хирургии Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 21.03.2014.

УДК 612.017.1:618.2

# УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ (ИЛ-1, ФНОА) И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ (ИЛ-1РА, ТФРВ) ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ, РОДОРАЗРЕШЕННЫХ ПУТЕМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

**Шестопалов А.В., Мирошниченко Ю.А., Рымашевский А.Н., Добаева Н.М.**

*ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru*

В настоящей работе представлены результаты обследования 40 женщин с физиологической беременностью, родоразрешенных путем кесарева сечения в возрасте 21–40 лет. Беременные были поделены на группы: 20 беременных – первородящие женщины, 20 беременных – повторнородящие. Исследован уровень содержания провоспалительных (ИЛ-1β, ФНОα) и противовоспалительных (ИЛ-1РА, ТФРβ) цитокинов в эндометрии и плазме крови методом иммуноферментного анализа. В результате исследования было установлено, что у женщин, имеющих в анамнезе оперативное родоразрешение, в эндометрии наблюдается относительное понижение концентрации провоспалительных цитокинов в сравнении с первородящими женщинами. Тогда как противовоспалительные цитокины в эндометрии, а также про- и противовосполительные цитокины в плазме крови не показали достоверно значимых отличий.

**Ключевые слова: провоспалительные, противовоспалительные цитокины, ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-1РА, ТФРβ, беременные женщины, эндометрий, плазма крови**

# LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES (IL-1, TNF) AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES (IL-1RA, TGFB) IN WOMEN WITH PHYSIOLOGICAL PREGNANCY WHO WEREDELIVERED BY CESAREAN SECTION

**Shestopalov A.V., Miroshnichenko J.A., Rymashevskiy A.N., Dobaeva N.M.**

*The Rostov Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: okt@rostgmu.ru*

In this article are offered the results of examination of 40 women with physiological pregnancy, who were delivered by cesarean section at the age from 21 till 40 years. Are presented women were divided into 2 groups of nulliparous (20 pregnant women) and of multiparous (20 pregnant women). The levels of of proinflammatory (IL-1β, TNFα) and anti-inflammatory (IL-1RA, TGFβ) cytokines in the endometrium and blood plasma were detected by enzyme immunoassay. There was found that in second group in the endometrium observed relative decrease in the concentration of proinflammatory cytokines compared with first group. While antiinflammatory cytokines in the endometrium and pro-and anti-inflammatory cytokines in the blood plasma showed no significant differences reliably.

**Keywords: pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines, IL-1β, TNFα, IL-1RA, TGFβ, pregnant women, the endometrium, blood plasma**

Как про-, так и противовоспалительные цитокины являются медиаторами межклеточных коммуникаций. Они образуют многокомпонентную систему молекулярно-клеточной регуляции процессов развития и функционирования фетоплацентарного комплекса [3, 6]. Также цитокины, являясь регуляторами метаболических процессов, принимают участие в перестройке обмена веществ во время беременности. Специфическая перестройка материнского организма, обеспечивающая нормальное развитие и выживание плода, сопровождается морфологическими и функциональными изменениями в иммунной системе беременной [5]. Не вызывает сомнений тот факт, что в пределах маточно-плацентарного комплекса существует тонко сбалансированная система контроля репродуктивных процессов, которая функционирует на протяжении всей беременности [4].

В настоящее время операция кесарева сечения выполняется в 15–20% случаев, в связи с чем все большее внимание уделяется проблеме формирования хронического воспаления [2]. Таким образом, особого внимания требует вопрос о состоянии цитокинового профиля у женщин с физиологической беременностью, родоразрешенных путем кесарева сечения. Одной из основных функций иммунитета является контроль за репродукцией как на системном, так и на локальном уровне. Большое количество иммунных функций опосредуется растворимыми факторами, среди которых выделяют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα, и противовоспалительные – ТФРβ и ИЛ-1РА, обладающие выраженным дистантным эффектом. Они практически не поступают в кровоток и не оказывают системных эффектов, но при влиянии различных эндогенных и экзогенных факторов может наблюдаться повышение их концентрации в периферической крови, что свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой сети.

**Цель исследования** – определить содержание провоспалительных (ИЛ-1β,

ФНОα) и противовоспалительных (ИЛ-1РА, ТФРβ) цитокинов в эндометрии и плазме крови у женщин с физиологической беременностью, родоразрешенных путем кесарева сечения.

## Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленной задачи в исследование включены 40 беременных женщин в сроке 38–40 недель гестации, в возрасте 21–40 лет, рекомендованные на плановое кесарево сечение, находившиеся в МБУЗ «ГБ № 1 им. Семашко Н.А. г. Ростова-на-Дону» роддоме № 1, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Беременные были поделены на группы. Первую группу составили 20 беременных с первыми родами в анамнезе ($n = 20$). Вторую группу составили 20 беременных с повторными родами ($n = 20$). Средний возраст беременных в I группе составил 28,5 ± 4,7 лет, во II группе – 30,5 ± 5,9 лет.

Материалом для исследования служили: плазма крови и эндометрий, забранный сразу же после извлечения плода.

Исследование проводилось методом иммуноферментного анализа наборами компании «Вектор Бест» (Россия) и «DRG» (Германия). Статистическая обработка выполнена с использованием программы «Statistica 6», методами параметрической и непараметрической статистики по критериям Стьюдента и Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Описательная статистика отображала количественную информацию: среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m), перцентили, медиану (Me).

## Результаты исследования и их обсуждение

Исследование концентрации ИЛ-1β в ткани эндометрия показало достоверное снижение его уровня в группе повторнородящих женщин относительно первородящих ($p < 0,04$). Вместе с тем уровень ФНОα также снижался во II группе женщин в сравнении с I группой ($p < 0,03$).

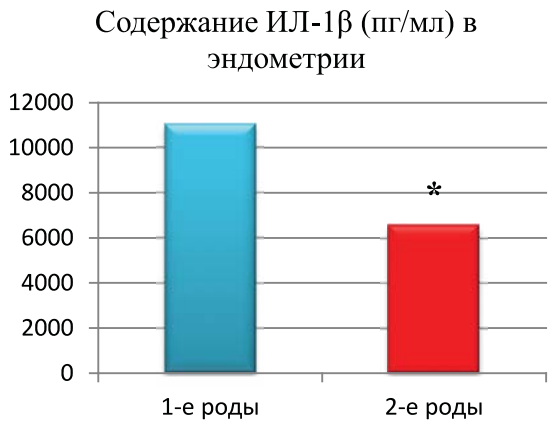
Вместе с тем при исследовании противовоспалительных цитокинов достоверно значимых отличий не наблюдалось. При этом в группе первородящих женщин отмечалась отрицательная корреляционная связь между ИЛ-1β и ИЛ-1РА ($r = –0,46$; $p < 0,05$), а в группе повторнородящих женщин была отмечена положительная корреляция между ТФРβ и ИЛ-1 ($r = 0,52$; $p < 0,02$) (табл. 1 и 2).

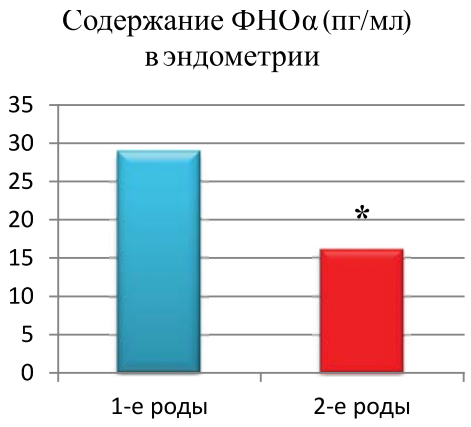
**Таблица 1**

Содержание провоспалительных (ИЛ-1β, ФНОα) цитокинов в эндометрии

| Группы | ИЛ-1β, пг/мл | | | ФНОα, пг/мл | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | M ± m | Me | [25–75] перцентили | M ± m | Me | [25–75] перцентили |
| I | 11044,4 ± 1821,2 | 9370 | 5670–11182 | 28,9 ± 6,3 | 22,8 | 14,6–26,7 |
| II | 6536,8 ± 906,3* | 6000 | 3870–9252 | 16,2 ± 1,2* | 16,5 | 13,2–19,8 |

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с первородящими ($p < 0,05$).




При исследовании содержания про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови статистически значимых отличий выявлено не было.

Наряду с этим в группе первородящих женщин ФНОα коррелировал с ТФРβ ($r = 0,60$; $p < 0,004$), а также отмечалась слабая корреляционная связь с ИЛ-1β ($r = 0,37$; $p < 0,09$). Вместе с тем в I группе женщин отмечена корреляция между ФНОα эндометрия и ФНОα плазмы крови ($r = 0,50$; $p < 0,02$), тогда как во II группе присутствовала корреляция между ТФРβ эндометрия и ТФРβ плазмы крови ($r = 0,50$; $p < 0,03$) (табл. 3 и 4).

**Таблица 2**

Содержание противовоспалительных (ИЛ-1РА, ТФРβ) цитокинов в эндометрии

| Группы | ИЛ-1РА, пг/мл | | | ТФРβ, пг/мл | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | M ± m | Me | [25-75] перцентили | M ± m | Me | [25-75] перцентили |
| I | 13980,5 ± 2143,8 | 11126 | 6915,2–20200,2 | 4021,1 ± 355,9 | 3906,2 | 2760–4865,6 |
| II | 13443 ± 3107,9 | 10778 | 7390,8–15882 | 3933 ± 494,3 | 3883,6 | 2325,4–4555,8 |

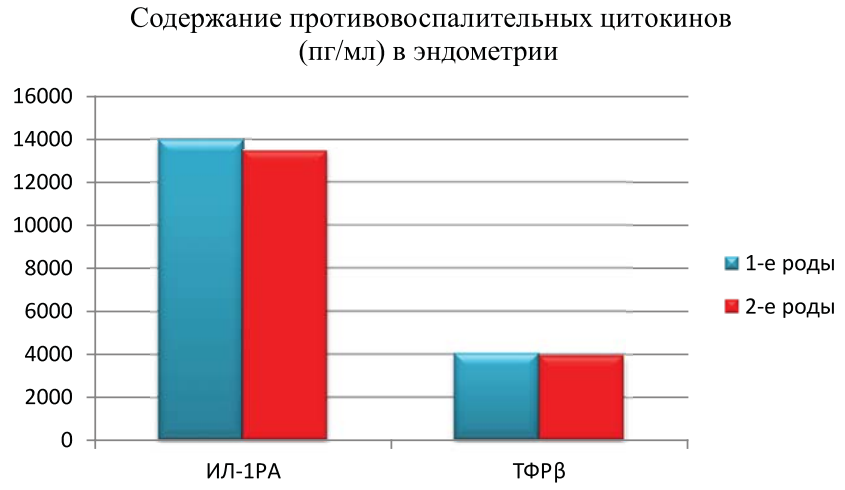
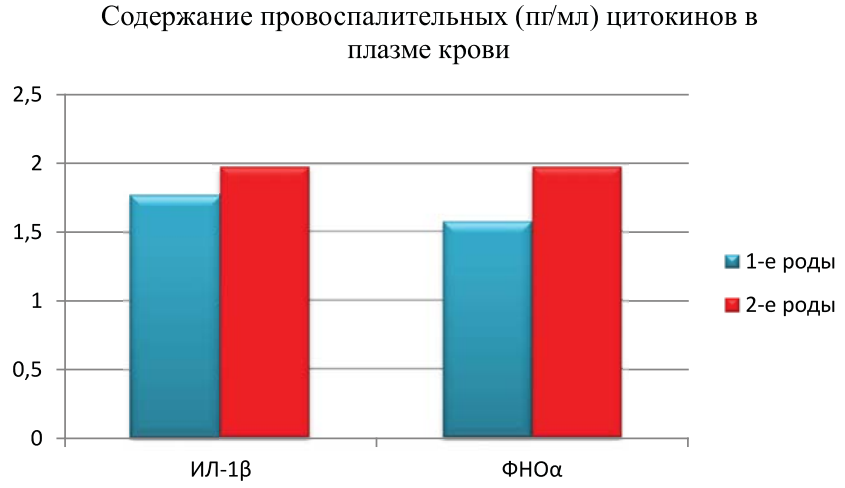



**Таблица 3**

Содержание провоспалительных (ИЛ-1β,ФНОα) цитокинов в плазме крови

| Группы | ИЛ-1β, пг/мл | | | ФНОα, пг/мл | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | M ± m | Me | [25–75] перцентили | M ± m | Me | [25–75] перцентили |
| I | 1,77 ± 0,2 | 1,7 | 1,2–1,9 | 1,57 ± 0,1 | 1,3 | 1,07–1,8 |
| II | 1,97 ± 0,2 | 1,8 | 1,2–2,2 | 1,97 ± 0,2 | 1,6 | 1,27–2,39 |




Также интересно проследить взаимосвязь между цитокинами и факторами мукозального барьера репродуктивного тракта женщин с физиологической беременностью, а именно с муцинами (MUC 5AC и MUC 6) и трефоиловым пептидом – 3 (TFF-3). Так было установлено, что в группе первородящих женщин в ткани эндометрия присутствует положительная корреляция между Muc 6 и ИЛ-1РА ($r = 0,48$; $p < 0,03$) и отрицательная корреляция между Muc 6 и ИЛ-1β ($r = –0,45$; $p < 0,05$). Напротив, в группе повторнородящих женщин мы наблюдаем корреляцию между Muc 5

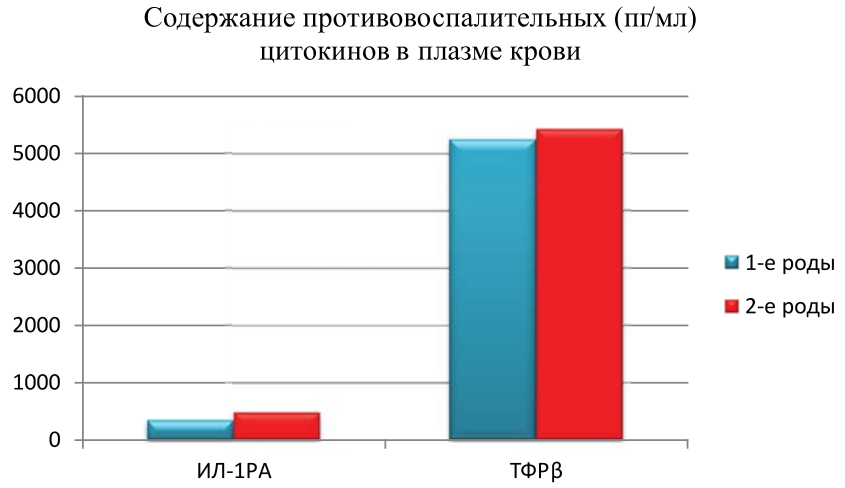
АС и ТФР1β ($r = 0,46$; $p < 0,05$), Muc 5AC и ИЛ-1β ($r = 0,50$; $p < 0,03$), наряду с этим TFF-3 отрицательно коррелирует с ТФР1β ($r = -0,45$; $p < 0,06$) и ИЛ-1β ($r = -0,61$; $p < 0,008$).

На данный момент представлено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли цитокинов в репродукции: развитии эндометрия, имплантации эмбриона, росте трофобласта. Цитокины, продуцируемые клетками эндометрия, миометрия и трофобласта, и их рецепторы способствуют успешному течению беременности. Эти данные указывают на разнообразное и активное участие цитокинов в репродуктивных процессах на всех этапах беременности.

**Таблица 4**

Содержание противовоспалительных (ИЛ-1РА, ТФРβ) цитокинов в плазме крови

| Группы | ИЛ-1РА пг/мл | | | ТФРβ пг/мл | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | M ± m | Me | [25-75] перцентили | M ± m | Me | [25–75] перцентили |
| I | 343,5 ± 32,9 | 282 | 250,2–429,8 | 5244,7 ± 148,6 | 5070,4 | 4904,6–5571,7 |
| II | 484 ± 88,7 | 354,1 | 271,5–494,5 | 5429,3 ± 205,3 | 5458,7 | 5064,4–5709,9 |




Эффект того или иного цитокина существенно зависит от его локальной концентрации, времени действия, экспрессии специфических рецепторов на клетке-мишени и взаимодействия с другими цитокинами и гормонами. До сих пор нет полной определенности в отношении того, какую роль в регуляции гестационных процессов играют цитокины, находящиеся в периферической циркуляции матери, и насколько их уровень отражает изменения, происходящие в беременной матке [3,1].

Известно, что начало родов сопровождается увеличением секреции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1β, ФНОα, которые в свою очередь регулируют факторы, индуцирующие сократительную активность миометрия, в первую очередь простагландинов [1, 3, 4]. Кроме того, ИЛ-1β и ИЛ-6 усиливают синтез рецепторов окситоцина в миометрии. В свою очередь окситоцин является одним из медиаторов стимуляции сократительной активности гладкой мускулатуры матки. Большинство исследователей приходят к мнению, что это нормальный физиологический процесс. С другой стороны, мы имеем противовоспалительные цитокины, которые подавляют действие провоспалительных цитокинов. Недостаточная продукция противовоспалительных цитокинов может являться причиной раннего наступления родов из-за отсутствия контроля за продукцией провоспалительных цитокинов [1].

При исследовании первородящих женщин отмечается корреляция между ФНОα эндометрия и ФНОα плазмы крови, что указывает на провоспалительный характер течения предродового периода, что, по мнению многих авторов, является физиологичным состоянием. В то время как у повторнородящих женщин, имеющих в анамнезе оперативное родоразрешение, присутствует корреляция между ТФРβ эндометрия и ТФРβ плазмы крови, что может говорить о противовоспалительном течении предродового периода. Можно предположить, что данная тенденция в отношении противовоспалительных цитокинов у повторнородящих женщин является ответной реакцией

на воспалительные процессы в матке, а также грубые рубцовые изменения после оперативного родоразрешения.

## Заключение

Таким образом, у женщин, имеющих в анамнезе оперативное родоразрешение, в эндометрии наблюдается относительное понижение концентрации провоспалительных цитокинов в сравнении с первородящими женщинами. Тогда как в содержании противовоспалительных цитокинов в эндометрии, а также про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови достоверно значимых отличий не наблюдалось.

## Список литературы

1. Кетлинский С.А.,Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.

2. Орджоникидзе Н.В., Федорова Т.А., Данелян С.Ж. Эндометрит и раневая инфекция у родильниц. Проблемы и пути их решения // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 5. – С. 3–5.

3. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И. и др. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. – СПб.: Гиппократ, 2011. – 304 с.

4. Сельков С.А., Павлов О.В. Плацентарные макрофаги. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. –186 с. + 8 с. цв. вклейка.

5. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 400 с.

6. Steven M. Opal. Anti-Inflammatory Cytokines / Steven M. Opal, Vera A. DePalo // Impact of Basic Research on Tomorrow's Medicine. – 2000. – Vol. 117. – № 4. – P. 1162–1171.

## References

1. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny. SPb: OOO «Izdatel'stvo Foliant», 2008. 552 p.

2. Ordzhonikidze N.V., Fedorova T.A., Daneljan S.Zh. Jendometrit i ranevaja infekcija u rodil'nic. Problemy i puti ih reshenija // Akusherstvo i ginekologija. 2004. no. 5. pp. 3–5.

3. Pogorelova T.N., Linde V.A., Krukier I.I. i dr. Molekuljarnye mehanizmy reguljacii metabolicheskih processov v placente pri fiziologicheski protekajushhej i oslozhnennoj beremennosti. SPb.: Gippokrat, 2011. 304 p.

4. Sel'kov S.A., Pavlov O.V.. Placentarnye makrofagi. M.: Tovarishhestvo nauchnyh izdanij KMK, 2007. 186 p. + 8 s. cv. vklejka.

5. Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immunologiya beremennosti. M.: Izdatel'stvo RAMN, 2003. 400 p.

6. Stiven M. Opal. Antiinflammatori Citokins / Stiven M. Opal, Vera. A Depalo // Impakt of reserch on tommorous medisan 2000. Vol. 117. no. 4. pp. 1162–1171.

**Рецензенты:**

Чистяков В.А., д.б.н., доцент, заведующий лабораторией экспериментального мутагенеза НИИ биологии ЮФУ, ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону;

Шкурат Т.П., д.б.н., профессор, директор НИИ биологии ЮФУ, ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 21.03.2014.

УДК 617.711-004.1

# «ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЯ КСЕРОЗА КОНЪЮНКТИВЫ И РОГОВИЦЫ ГЛАЗА» – ПРОГРАММА ДЛЯ ЭВМ В АРСЕНАЛЕ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

**Шипилов В.А., Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В., Эксузян З.А.**

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Краснодар, e-mail: corpus@ksma.ru*

Применение разработанного способа оценки показателя ксероза конъюнктивы и роговицы, основанного на объективном компьютерном морфометрическом анализе фотоизображений глазной поверхности, по своей точности и специфичности не уступает традиционным (по Bijsterveld, 1969; в баллах 9-балльной шкалы, включающим субъективный количественный учёт интенсивности окрашивания трёх полей глазной поверхности) и позволяет проводить исследование в автоматическом режиме, что устраняет методические трудности традиционных подходов, связанные с субъективным учётом патоморфических признаков и даёт возможность объективно оценивать показатель ксероза; определять нарушения микроциркуляции конъюнктивы ишемического генеза и, следовательно, судить о присутствии хронической ишемии добавочных слёзопродуцирующих желез; достоверно сократить время исследования, необходимое для расчёта показателя ксероза; повысить воспроизводимость результатов исследования; на высоком техническом уровне архивировать данные исследования; упростить учёт патоморфических признаков и с высокой точностью и специфичностью диагностировать синдром «сухого глаза». Разработанный способ оптимизирует объективный контроль эффективности и безопасности лечебного воздействия на этапах терапии синдрома «сухого глаза», а также проведение мониторинга состояния тканей глазной поверхности в динамике.

**Ключевые слова: синдром «сухого глаза», глазная поверхность, показатель ксероза**

# «THE ASSESSMENT OF XEROSIS OF THE CONJUNCTIVA AND CORNEA»: COMPUTER PROGRAM IN THE ARSENAL OF THE PRACTICING PHYSICIAN

**Shipilov V.A., Yanchenko S.V., Sakhnov S.N., Malyshev A.V., Jeksuzjan Z.A.**

*Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: corpus@ksma.ru*

Application of the developed method for estimating xerosis of the conjunctiva and cornea, based on an objective computer morphometric analysis of photographs of the ocular surface and its accuracy and specificity are not inferior to traditional (Bijsterveld, 1969; in points 9-point scale, including subjective quantitative accounting of the coloration of the three fields of the ocular surface) and allows to conduct research in the automatic mode, which eliminates the methodological challenges traditional approaches associated with subjective account of pathomorphic signs and allows objectively evaluate the metric xerosis; identify conjunctival microcirculation disturbances in ischemic, and, therefore, to judge the presence of chronic ischemia incremental tear production glands; significantly reduce the time required to calculate the indicator of xerosis; to increase the reproducibility of the results of the study; the high technical level of the archive data of the research; simplify the accounting pathomorphic signs and with high accuracy and specificity diagnose dry eye syndrome. One developed method optimizes the objective control of the effectiveness and safety of therapeutic effects on the stages of therapy dry eye syndrome, and monitoring of condition of the tissues of the eye surface dynamics.

**Keywords: dry eye syndrome, ocular surface, indicator of xerosis**

Проблема синдрома «сухого глаза» (ССГ), учитывая его высокую социальную значимость, выходит за рамки офтальмологии и даже медицины [3]. Прогрессивно растущее количество хирургических методик лечения аметропий диктует необходимость высокодифференцированного подхода как к показаниям для их применения, так и к выбору техники вмешательства. В условиях скачкообразного прогресса в технологиях лечения методы диагностики требуют серьезных доработок. С учетом сложившегося в мировой медицинской практике такого подхода к постановке диагноза и выборе оптимального метода ведения пациента, как доказательная медицина, повышение точности и специфичности в исследовании состояния глазной поверхности (ГП) и симптомов ССГ является важной задачей офтальмологии.

Несмотря на значительный прогресс в определении функциональных и объективных критериев диагностики ССГ, они зачастую, основаны на оценке жалоб и неспецифических симптомов, встречающихся и при других заболеваниях [1], или на субъективном учёте специфических признаков, что затрудняет выявление данной патологии, проведение адекватной терапии и осуществление объективного контроля её результатов [8].

Одним из направлений объективной диагностики ССГ является выявление ксеротических изменений тканей конъюнктивы и роговицы (дегенеративного характера) в пределах экспонируемой глазной щели [2].

Наиболее распространённой является оценка показателя ксероза конъюнктивы и роговицы по Bijsterveld O.P. [5].

Способ предполагает оценку интенсивности окрашивания тканей ГП при офтальмоскопии с применением различных витальных красителей (бенгальского розового или лиссаминового зелёного), выявляющих дегенеративно изменённые эпителиоциты (с повреждениями клеточной стенки и безъядерные).

Недостатком данного способа является субъективный учёт патологических проявлений, а именно количества пятен красителя, располагающихся в пределах трёх полей экспонируемой ГП (роговицы, носовой и каудальной конъюнктивы), с балльной оценкой полученных результатов по Frank [7]. Большинство европейских авторов считает границей патологического окрашивания суммарную оценку в 3 балла по 9-балльной шкале [6].

Учитывая указанные особенности (субъективность морфометрической оценки), результаты исследования не всегда могут быть трактованы однозначно, что определяет актуальность разработки объективных способов оценки состояния поверхности глаза путём расчёта показателя ксероза, основанных на проведении компьютерного морфометрического анализа фотоизображений.

**Цель исследования** – разработать способ оценки показателя ксероза конъюнктивы и роговицы, основанный на объективном компьютерном морфометрическом анализе фотоизображений ГП.

## Материал и методы исследования

Настоящая работа состояла из трёх разделов.

В ходе первого раздела исследования проводилась разработка 2-й версии компьютерной программы (на основе ранее разработанной бета-версии) для морфометрического анализа фотоизображений глазной поверхности путём расчёта показателя ксероза.

В ходе второго раздела исследования осуществлялось тестирование 2-й версии программы для ЭВМ в условиях клиники (основной клинической базы кафедры глазных болезней ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России – микрохирургического глазного отделения ГБУЗ ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края).

В ходе третьего раздела исследования оценивались возможные преимущества 2-й версии программы для ЭВМ, сравнительно с бета-версией программы и традиционной (визуальной) субъективной количественной оценкой показателя ксероза конъюнктивы и роговицы [5].

Проводили традиционный визуальный и компьютерный анализ фотоизображений трёх полей поверхности глаза (роговицы, височной и назальной конъюнктивы), окрашенной лиссаминовым зелёным. Фотоизображения получали при помощи фотощелевой лампы SL-D4Z (Topcon Medical Systems, Япония). Полученные фотоизображения в виде графических файлов (JPEG) подвергали морфометрическому анализу с помощью бета-версии и 2-й версии программы для ЭВМ. Оценивали: время исследования ($M \pm m$; мин) и воспроизводимость результатов (путём расчёта коэффициента вариации – CV, %). Достоверность различия средних (M) оценивали при помощи теста Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Также, для оценки достоверности различий, использовали критерий $\chi^2$, различия считали достоверными при $\chi^2 > 3$.

В ходе тестирования 2-й версии программы для ЭВМ были обследованы 60 человек (120 глаз) – 22 мужчины; 38 женщин пожилого возраста согласно классификации возрастных периодов по рекомендации ВОЗ.

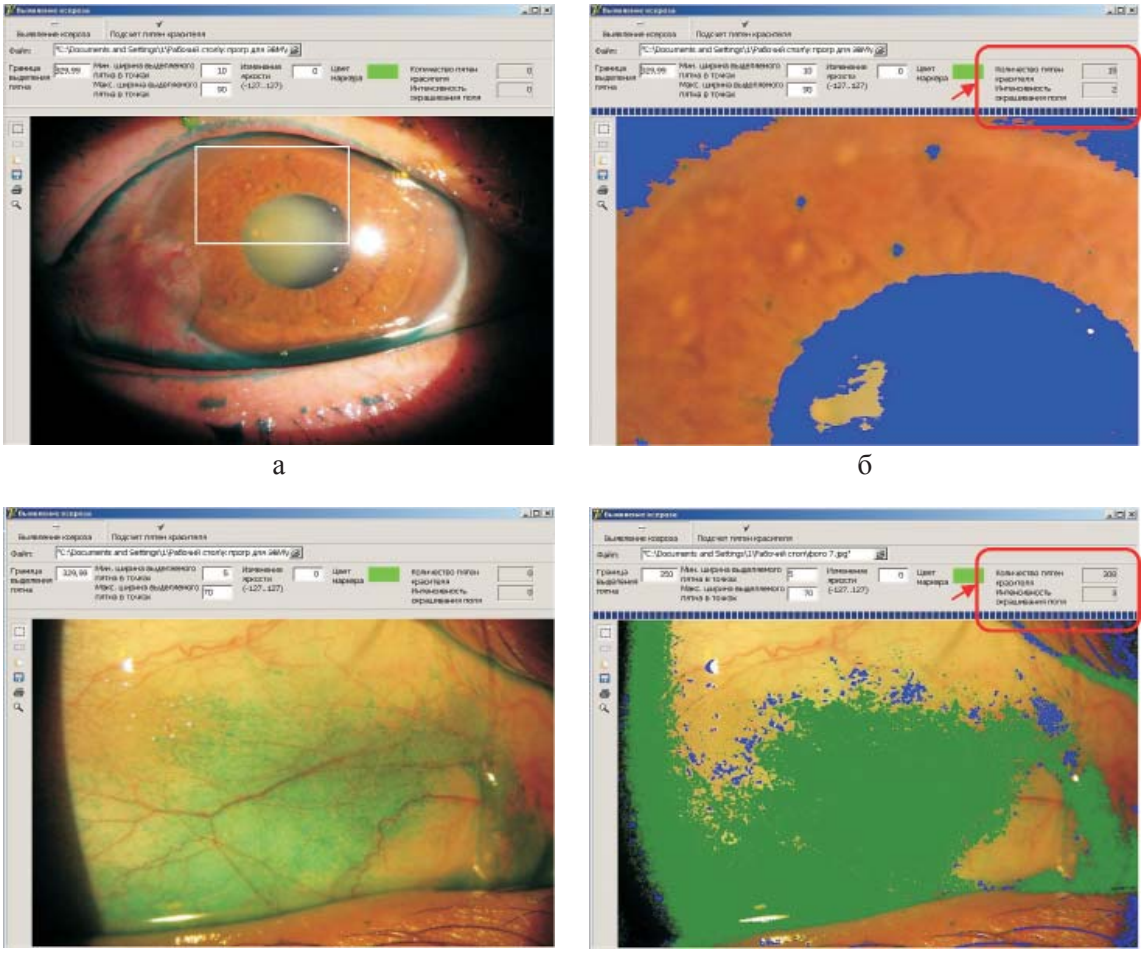
## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования была разработана и официально зарегистрирована [4] 2-я версия программы для ЭВМ (тип реализуемой программы – аналитическая; тип реализующей ЭВМ – IBM PC и совместимые; язык программирования – Basic; вид и версия операционной системы – Win 95, 98, XP, 7; принцип работы программы – графический анализ фотоизображений). Назначение программы: объективная оценка показателя ксероза конъюнктивы и роговицы. Возможности: программа позволяет проводить объективную оценку показателя ксероза конъюнктивы и роговицы путём морфометрического анализа фотоизображений.

Сущность разработанного способа компьютерной морфометрической оценки показателя ксероза заключается в том, что фотоизображения роговицы, каудальной и назальной конъюнктивы (при увеличении x10, x16), полученные при помощи фотощелевой лампы SL-D4Z (Topcon Medical Systems, Япония), сохраняют в виде графических файлов (JPEG) в персональном компьютере. По каждому изображению с помощью разработанной программы в автоматическом режиме проводится: подсчёт количества пятен красителя (лиссаминового зелёного) и оценка интенсивности окрашивания поля [7]. На основе полученных данных автоматически рассчитывается показатель ксероза конъюнктивы и роговицы.

Для лучшего понимания, пример работы 2-й версии программы для ЭВМ представлен на рисунке.

Для оценки возможностей разработанного способа сравнительно с традиционной субъективной количественной оценкой были обследованы: 20 офтальмологически и соматически здоровых добровольцев (40 глаз), 20 больных (40 глаз) возрастной формой ССГ 1 степени, 20 больных (40 глаз) возрастной формой ССГ 2 степени клинической тяжести [2].



а б

в г

*Пример работы программы для ЭВМ:*
*а – фотоизображение роговицы, окрашенной лиссаминовым зелёным (HUB Pharmaceuticals, UE) открыто в интерфейсе разработанной 2-й версии программы; врачом-исследователем выбран участок роговицы для проведения оценки ксероза; б – автоматически подсчитано 15 пятен красителя, интенсивность окрашивания поля – 2 балла; в – изображение назальной конъюнктивы, окрашенной лиссаминовым зелёным, открыто в интерфейсе разработанной программы; г – в автоматическом режиме подсчитано 308 пятен красителя, интенсивность окрашивания поля по Frank – 3 балла*

Было установлено, что в условиях возрастной формы ССГ лёгкой степени показатель ксероза, рассчитанный как при помощи традиционного способа, так и путём применения компьютерной морфометрии, превышает 3 балла, что соотносится с «границами» патологического окрашивания, рекомендованными для диагностики ССГ рядом зарубежных авторов [6]. Кроме этого, было показано, что точность и специфичность разработанного способа в диагностике ССГ (путём выявления показателя ксероза > 3 баллов) достоверно не отличаются от точности и специфичности традиционного способа [5].

Показатели, характеризующие сравниваемые способы оценки состояния поверхности глаза, представлены в таблице.

Как следует из данных, представленных в таблице, применение разработанной программы позволяет оптимизировать оценку состояния глазной поверхности сравнительно с визуальной оценкой и использованием бета-версии программы.

Применение разработанной программы для ЭВМ «X-SCAN» позволяет:

а) определять нарушения микроциркуляции конъюнктивы ишемического генеза и, следовательно, судить о присутствии хронической ишемии добавочных слёзопродуцирующих желез;

б) проводить исследование в автоматическом режиме, что устраняет методические трудности традиционных подходов, связанные с субъективным учётом

патоморфических признаков и позволяет объективизировать оценку показателя ксероза;

в) достоверно сократить время исследования, необходимое для расчёта показателя ксероза: в 4,8 раза сравнительно с визуальной оценкой и в 3,1 раза сравнительно с применением бета-версии программы;

г) повысить воспроизводимость результатов исследования: в 4,1 раза сравнительно с визуальной оценкой и в 2,6 раз сравнительно с применением бета-версии программы;

д) архивировать данные исследования и осуществлять объективный мониторинг состояния поверхности глаза в динамике.

Сравнительная характеристика способов оценки показателя ксероза: визуальной оценки, бета-версии и 2-й версии программы для ЭВМ

| Оцениваемые показатели | Визуальная оценка | Бета-версия программы для ЭВМ | 2-я версия программы для ЭВМ «X-SCAN» |
|---|---|---|---|
| Время исследования (M ± m, минуты) | 16,4 ± 1,5 | 10,7 ± 0,8* | 3,4 ± 0,3** |
| CV, % | 19,7 | 12,5# | 4,8# |

Примечания: достоверность различий * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; # $\chi^2 > 3$

## Выводы

По сравнению с традиционным способом оценки показателя ксероза конъюнктивы и роговицы [5], включающим субъективный количественный учёт интенсивности окрашивания трёх полей глазной поверхности, разработанный способ позволяет сократить время исследования, повысить воспроизводимость его результатов, проводить его в автоматическом режиме, упростить учёт патоморфических признаков и с высокой точностью и специфичностью диагностировать ССГ. Разработанный способ оптимизирует объективный контроль эффективности и безопасности лечебного воздействия на этапах терапии ССГ, а также проведение мониторинга состояния тканей ГП.

## Список литературы

1. Бойко Э.В., Черныш В.Ф., Позняк А.Л., Агеев В.С. О роли хламидийной инфекции в развитии синдрома «сухого глаза» // Вестн. офтальмол. – 2008. – № 4. – С. 16–19.

2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). – СПб.: «Левша», 2003. – 157 с.

3. Шипилов В.А., Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В., Рудашова А.С., Варлашина Е.В. Медико-социальная реабилитация пациентов с изменениями глазной поверхности // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8 (часть 2). – С. 461–465.

4. Шипилов В.А. Программа для ЭВМ «Оценка показателя ксероза конъюнктивы и роговицы глаза» / Шипилов В.А., Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В., Эксузян З.А. // Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 06 мая 2013 г. № 2013614392.

5. Bijesterveld O. P. van Diagnostic tests in the sicca syndrome // Arch. Ophthalmol. – 1969. – Vol. 82. – P. 10–14.

6. Brewitt H., Höh H., Kaercher T., Stoize H. Das Trockene Auge – Diagnostik und Therapie // Z. prakt. Augenheilkd., 1997. – 379 p.

7. Frank C. Eye symptoms and signs in buildings with indoor climate problems (‘office eye syndrome’). Acta Ophthalmol (Copenh) 1986;64(3):306–311.

8. Whitcher JP. Too dry or not too dry – is that really the question or do eye symptoms lie? Br J Ophthalmol 2003;87:665–6.

## References

1. Bojko Je.V., Chernysh V.F., Poznjak A.L., Ageev V.S. O roli hlamidijnoj infekcii v razvitii sindroma «suhogo glaza». *Vestn. oftal’mol.* 2008. no. 4, pp. 16–19.

2. Brzheskij V.V., Somov E.E. Rogovichno-kon#junktival’nyj kseroz (diagnostika, klinika, lechenie). *SPb.: «Levsha»*, 2003, 157 p.

3. Shipilov V.A., Janchenko S.V., Sahnov S.N., Malyshev A.V., Rudashova A.S., Varlashina E.V. Mediko-social’naja reabilitacija pacientov s izmenenijami glaznoj poverhnosti. *Fundamental’nye issledovanija.* 2012. no. 8 (part 2). pp. 461–465.

4. Shipilov V.A. Programma dlja JeVM «Ocenka pokazatelja kseroza kon#junktivy i rogovicy glaza» / Shipilov V.A., Janchenko S.V., Sahnov S.N., Malyshev A.V., Jeksuzjan Z.A. // Zaregistrirovano v Reestre programm dlja JeVM 06 may 2013. no. 2013614392.

5. Bijesterveld O.P. van Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1969. Vol. 82. pp. 10–14.

6. Brewitt H., Höh H., Kaercher T., Stoize H. Das Trockene Auge Diagnostik und Therapie. *Z. prakt. Augenheilkd.*, 1997. 379 p.

7. Franck C. Eye symptoms and signs in buildings with indoor climate problems («office eye syndrome»). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986; 64(3): pp. 306–311.

8. Whitcher JP. Too dry or not too dry is that really the question or do eye symptoms lie? *Br J Ophthalmol*. 2003;87: pp. 665–6.

**Рецензенты:**

Алиев А.-Г.Д., д.м.н., профессор, директор ГБУ НКО «Дагестанский Центр Микрохирургии глаза», заведующий кафедрой глазных болезней с курсом усовершенствования врачей Дагестанской государственной медицинской академии, главный офтальмолог Минздрава Республики Дагестан, г. Каспийск;

Джумагулов О.Д., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Кыргызской государственной медицинской академии, г. Бишкек.

Работа поступила в редакцию 14.03.2014.

УДК 617.735-02:616.379-008.64]-056.7

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

**Щулькин А.В., Колесников А.В., Баренина О.И., Никифоров А.А.**

*ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, e-mail: kolyuchk@mail.ru*

В статье представлены современные данные о патогенезе пролиферативной и непролиферативной диабетической ретинопатии. На основе патогенеза выделены заинтересованные гены, которые могут лежать в основе наследственной предрасположенности к данному заболеванию. В работе описаны следующие гены: AKR1B1, кодирующий альдозоредуктазу, NOS, кодирующие NO-синтазы, ACE, кодирующий ангиотензин-превращающий фермент, VEGF, кодирующий сосудистый эндотелиальный фактор роста. Проведен обзор мета-анализов исследований по изучению ассоциации полиморфных маркеров данных генов с риском развития диабетической ретинопатии. На базе представленных данных сделан вывод о том, что полиморфизмы гена AKR1B1 ((A-C)n динуклеотидный полиморфный маркер на 5' конце гена и полиморфный маркер rs759853 в промоторе гена), кодирующего альдозоредуктазу, и гена VEGF (rs2010963), кодирующего фактор роста эндотелия сосудов, являются значимыми факторами, предрасполагающими к развитию диабетической ретинопатии.

**Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, полиморфизм, генетика**

# GENETIC MARKERS OF DIABETIC RETINOPATHY

**Schulkin A.V., Kolesnikov A.V., Barenina O.I., Nikiforov A.A.**

*Ryazan State Medical University named after acad. I.P. Pavlov, Ryazan, e-mail: kolyuchk@mail.ru*

The current data of the pathogenesis of proliferative and non-proliferative diabetic retinopathy are presented. On the basis of the pathogenesis of diabetic retinopathy the interested genes that may underlie predisposition to this disease are allocated. The article describes the following genes: AKR1B1, aldose reductase encoding, NOS, NO-synthase encoding, ACE, encoding angiotensin converting enzyme, VEGF, encoding vascular endothelial growth factor. A review of meta-analyzes of studies on the association of polymorphic markers of these genes with the risk of developing diabetic retinopathy is carried out. On the basis of the data concluded that the gene polymorphisms AKR1B1 ((A-C)n dinucleotide polymorphic marker at the 5 'end of the gene and the polymorphic marker rs759853 in the promoter of the gene), encoding aldose reductase, and VEGF gene (rs2010963), encoding vascular endothelial growth factor, are the most important factor predisposing to the development of diabetic retinopathy.

**Keywords: diabetic retinopathy, polymorphism, genetics**

Диабетическая ретинопатия является наиболее распространенным микрососудистым осложнением сахарного диабета и встречается у всех пациентов с сахарным диабетом 1 типа и у 75% пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 15 лет от начала манифестации заболевания [10, 14, 18].

Морфологически диабетическая ретинопатия проявляется наличием микрососудистых поражений сетчатки. Ранние изменения включают в себя появление микроаневризм, кровоизлияний, твердых и мягких экссудатов и нарушение гемодинамики. Эти клинические признаки объединяют в непролиферативную диабетическую ретинопатию. Аномальный рост новых кровеносных сосудов, который часто приводит к преретинальным и интравитреальным кровоизлияниям, характеризуют пролиферативную диабетическую ретинопатию [13].

Длительность диабета и недостаточный гликемический контроль являются двумя наиболее важными факторами в развитии ретинопатии [16]. Однако эти факторы сами по себе не объясняют возникновение сосудистых осложнений. Кроме того, у ряда пациентов с плохим гликемическим контролем даже за большой промежуток времени ретинопатия не развивается, в то время как у некоторых пациентов с хорошим гликемическим контролем ретинопатия развивается уже в течение нескольких лет. В этой связи предполагается важная роль генетических факторов в развитии диабетической ретинопатии [5].

Данная статья посвящена обзору мета-анализов исследований по изучению ассоциации полиморфных маркеров заинтересованных генов с риском развития диабетической ретинопатии.

## Роль полиморфных маркеров гена AKR1B1, кодирующего альдозоредуктазу, в развитии диабетической ретинопатии

Альдозоредуктаза представляет собой фермент, превращающий глюкозу в сорбит в NАДФН-зависимой реакции. Она находится в различных тканях, включая эндотелиальные, эпителиальные и пигментные клетки сетчатки. Сродство глюкозы к ферменту низкое, и поэтому достаточного количества сорбита не образуется

в эугликемических условиях. Однако при наличии гипергликемии, продуцируются значительные концентрации сорбита, который накапливается в клетках (поскольку он плохо диффундирует через билипидную мембрану) и вызывает их осмотическое повреждение [12]. Человеческий ген AKR1B1, кодирующий альдозоредуктазу, локализован на хромосоме 7q35 и состоит из 10 экзонов протяженностью 18 тысяч пар нуклеотидов ДНК [9].

Описаны 2 клинически значимых полиморфизма в гене AKR1B1. Первый (A-C) n динуклеотидный полиморфный маркер на 5' конце гена AKR1B1. Из 7 аллелей данного локуса клиническое значение имеет лишь аллель z-2 [2]. Второй полиморфный маркер гена AKR1B1 локализуется в промоторе (rs759853) [1].

В мета-анализе S. Abhary et al. (2009) 6 исследований по изучению динуклеотидного полиморфного маркера на 5' конце гена AKR1B1 была выявлена значительная связь z-2 аллеля с развитием любого типа диабетической ретинопатии (отношение шансов (ОШ) 2,33, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,49–3,64, $p = 2 \cdot 10^{-4}$). Субанализ данных исследований показал значимую связь между z-2 аллелем и развитием диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (ОШ 2,64, 95% ДИ 1,39–5,01, $p = 2{,}9 \cdot 10^{-3}$), а также более слабую, но все же достоверную связь у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (ОШ 1,95, 95% ДИ 1,04–3,66, p = 0,04). Также была найдена значимая связь в подгруппах непролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии.

Достоверной связи между аллелем z и развитием диабетической ретинопатии получено не было (ОШ 1,05, 95% ДИ 0,81–1,35, p = 0,73). Однако при проведении субанализа было показано, что аллель z защищает пациентов от развития непролиферативной диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа (ОШ 0,65, 95% ДИ 0,45–0,94, p = 0,02). Кроме того, было обнаружено, что аллель z + 2 защищает пациентов от развития диабетической ретинопатии (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,36–0,93, p = 0,02).

В трех исследованиях была изучена связь второго полиморфизма гена AKR1B1 (rs759853) с диабетической ретинопатией при диабете 1 типа и в пяти исследованиях при диабете 2 типа. При проведении мета-анализа данных исследований установлено, что аллель T ассоциируется с низким риском развития диабетической ретинопатии при сахарном диабете 1 типа (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,36–0,68, $p < 1{,}00 \cdot 10^{-4}$). В то время как достоверной связи у пациентов с сахарным диабетом 2 типа получено не было [1].

### Роль полиморфных маркеров генов NOS, кодирующих NO-синтазы, в развитии диабетической ретинопатии

Показано, что при сахарном диабете снижается эндотелий-зависимая вазодилатация, наряду с увеличением вазоконстрикции. В настоящее время считается, что одной из возможных причин аберрации кровотока в сетчатке в начале диабета является дисфункция эндотелия [7]. Ретинальное кровообращение лишено внешней иннервации и поэтому полностью зависит от эндотелиальной саморегуляции, и, следовательно, эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом может оказывать существенное влияние на локальную гемодинамику в сетчатке.

Выделяют три изоформы NO-синтазы – фермента, продуцирующего оксид азота (эндотелиальный релаксирующий фактор): нейрональная (NOS1), индуцибельная (NOS2A) и эндотелиальная (NOS3). В норме NOS2A в сетчатке не экспрессируется. Однако при повышении концентрации глюкозы ретинальные сосудистые эндотелиальные клетки начинают экспрессировать NOS2A и снижают экспрессию NOS3 [4].

Ген эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) расположен на хромосоме 7q35-36. Описаны три полиморфизма данного гена (rs1799983, rs41322052 и rs3138808). Наиболее изученным является полиморфизм rs3138808. При проведении мета-анализа исследований (одно исследование с сахарным диабетом 1 типа и семь исследований с диабетом 2 типа), посвященных изучению ассоциации данного полиморфизма с развитием диабетической ретинопатии, не было выявлено статистически значимой связи между rs3138808 и любыми формами диабетической ретинопатии. Кроме того, не было получено значимой связи между любой формой диабетической ретинопатии и полиморфизмами rs1799983 (ОШ 1,11, 95% ДИ 0,94–1,31, p = 0,23) или rs41322052 (ОШ 1,06, 0,85–1,33, p = 0,60) [1].

### Роль полиморфных маркеров гена ACE, кодирующего ангиотензин-превращающий фермент, в развитии диабетической ретинопатии

Ангиотензин-превращающий фермент (ACE) – эндотелиальный эктоэнзим, секретируемый в плазму и играющий ключевую роль в регуляции системной и почечной циркуляции через активацию ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид ангиотензин II [8]. ACE кодируется геном, который локализован на хромосоме 17p23 и охватывает 21 kb ДНК [15].

Полиморфизм гена ACE, впервые описанный Rigat и др. [3], представляет собой вставку (I) или удаление (D) 287 bp последовательности в 16 интроне. Пациенты с генотипами DD имеют самый высокий уровень ACE в плазме крови, а с фенотипами II – самый низкий уровень.

При проведении мета-анализа шести исследований, изучающих данный полиморфизм гена ACE у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, и семи исследований у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не было выявлено статистически значимой связи данного полиморфизма и развития любой формы диабетической ретинопатии. При проведении субанализа десяти исследований с пациентами европеоидной расы, также не было найдено ассоциации любых типов диабетической ретинопатии или ее подтипов с данным полиморфизмом [1].

В другом мета-анализе, включавшем 2342 случаев диабетической ретинопатии и 2048 случаев без ретинопатии (I insert/D delete), не было обнаружено существенной связи между данными генетическими вариантами и развитием изучаемой патологии. В дополнительном анализе ассоциации I/D варианта с ретинопатией также не было получено существенной связи как у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (ОШ 1,01, 95% ДИ 0,79–1,29), так и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (ОШ 1,12, 95% ДИ 0,93–1,35). Однако I/D полиморфизм был связан с развитием пролиферативной ретинопатии (ОШ 1,37, 95% ДИ 1,02–1,84) [21].

В мета-анализе Fujisawa T. et al. (1998) также не было получено достоверной связи данного полиморфизма с развитием ретинопатии [11].

### Роль полиморфных маркеров гена VEGF, кодирующего сосудистый эндотелиальный фактор роста, в развитии диабетической ретинопатии

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является специфическим ангиогенным и индуцирующим проницаемость сосудов фактором эндотелиальных клеток, который вовлечен в патогенез диабетической ретинопатии. Неоретинальная васкуляризация связана с ретинальной ишемией и гипоксией, которые индуцируют продукцию VEGF [6].

Ряд клинических исследований выявил корреляцию между развитием диабетической ретинопатии и внутриглазным уровнем VEGF. Концентрация VEGF была значительно повышена в стекловидном теле и водянистой влаге пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией по сравнению с показателями пациентов, не страдающих диабетом, и пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией [6].

VEGF представляет собой димерный гепарин-связывающий белок с молекулярной массой приблизительно 46 кДа. Человеческий ген VEGF состоит из 8 экзонов и 7 интронов и находится на 6 хромосоме [17]. Было показано, что VEGF имеет четыре молекулярные формы, а также, что для него характерна таргетная специфичность, ограничивающаяся сосудистыми эндотелиальными клетками. Идентифицировано два тирозинкиназных рецептора VEGF (VEGF R1 и VEGF-R2) [19].

Шесть полиморфизмов гена VEGF были включены в мета-анализ по изучению их ассоциации с развитием диабетической ретинопатии, при этом полиморфизм rs2010963 изучался наиболее часто. Семь исследований, посвященных изучению этого полиморфизма при сахарном диабете 2 типа и диабетической ретинопатии, были включены в анализ. Аллель G рассматривалась как вариант риска. Были показаны значимые различия в частоте встречаемости данного аллеля у пациентов без диабетической ретинопатии и у пациентов с непролиферативной ретинопатией (ОШ 0,62, 95% ДИ 0,48–0,81, $p = 5{,}0 \cdot 10^{-4}$), но никаких существенных различий не было найдено между пациентами с непролиферативной и пролиферативной ретинопатией. Мета-анализ также не выявил значимой связи между полиморфизмом VEGF rs25648, rs1570360, rs3095039, rs35569394 или rs699947 и риском развития любого типа диабетической ретинопатии [1].

В другом мета-анализе, в котором анализировали ассоциацию полиморфизма гена VEGF−634*G* > C (rs2010963) с риском развития диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, были получены следующие результаты. 1525 случаев развития диабетической ретинопатии и 1422 диабетика без ретинопатии в 9 независимых исследованиях были включены в мета-анализ. Взаимосвязи между полиморфизмом VEGF − 634G > C и диабетической ретинопатией были найдены в аллельной генетической модели (ОШ 1,13, 95% ДИ 1,01–1,25, p = 0,03) и в рецессивной генетической модели (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,02–1,55, p = 0,03) [20].

### Заключение

На основании представленных данных можно сделать вывод, что полиморфизмы гена AKR1B1 ((A-C)n и rs759853), кодирующего альдозоредуктазу, и гена VEGF (rs2010963), кодирующего фактор роста эндотелия сосудов, являются наиболее

значимыми наследственными факторами, предрасполагающими к развитию диабетической ретинопатии среди всех описанных генов. Дальнейшие исследования в данной области позволят разработать программу индивидуального скрининга пациентов на основе индивидуального генотипа для болезни, которая имеет первостепенное значение и становится все более возрастающей проблемой общественного здравоохранения

## Список литературы


1. A Systematic Meta-Analysis of Genetic Association Studies for Diabetic Retinopathy / S. Abhary [et al.] // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, Is. 9. – P. 2137–2147.

2. An (A-C)n dinucleotide repeat polymorphic marker at the 5' end of the aldose reductase gene is associated with early onset diabetic retinopathy in NIDDM patients / B.C. Ko [et al.] // Diabetes. – 1995. – Vol. 44. – P. 727–732.

3. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels / B. Rigat [et al.] // Clin. Invest. – 1990. – Vol. 86. – P. 1343–1346.

4. Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cells is suppressed by high glucose and advanced glycation end products / U. Chakravarthy [et al.] // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 945–952.

5. DCCT Research Group. Clustering of long term complications in families with diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 1829–1839.

6. Duh Elia, Aiella LP. Vascular Endothelial growth factors and diabetes / E. Duh, L.P. Aiella // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – P. 1899–1906.

7. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy / C.D.A. Stehouwer [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1997. – Vol. 34. – P. 55–68.

8. Erelas E.G. Angiotensin I – converting enzyme and the changes in our concepts through the years / E.G. Erelas // Hypertension. – 1990. – Vol. 16. – P. 363–370.

9. High levels of erythrocyte aldose reductase and diabetic retinopathy in NIDDM patients / C. Nishimura [et al.] // Diabetologia. – 1994. – Vol. 37. – P. 328–330.

10. Khan Z.A. Growth factors in proliferative diabetic retinopathy / Z.A. Khan, S. Chakrabarti // Exp. Diabesity. Res. – 2003. – Vol. 4. – P. 287–301.

11. Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy / T. Fujisawa [et al.] // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 47–53.

12. Mugregor L.C. Altered retinal metabolism in diabetes II measurement of sodium potassium ATPase and total sodium and potassium in individual retinal layers. / L.C. Mugregor, F.M. Matschinsky // Bio. Chem. – 1986. – Vol. 26. – P. 4052–4058.

13. National Health and Medical Research Council. Management of Diabetic Retinopathy: Clinical Practice Guidelines. – Canberra, NHMRC. – 2008.

14. Pathophysiology and management of diabetic ratinopathy / E.A. Abu [et al.] // Expert. Rev. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 4. – P. 627–647.

15. Structure of the angiotensin-I converting enzyme gene / C. Mubert [et al.] // JBC. – 1991. – Vol. 266. – P. 15377–15383.

16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive insulin treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 977–986.

17. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein are encoded through alternative exon splicing / E. Tischer [et al.] // Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266. – P. 11947–11954.

18. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years / R. Klein [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 102. – P. 527–532.

19. Vascular endothelial growth factor up-regulates its receptor like tyrosine kinase 1 (flt-1) and a soluble variant of flt.1 in human vascular endothelial cells / B. Barleon [et al.] // Cancer Res. – 1997. – Vol. 57. – P. 5421–5425.

20. VEGF −634G > C polymorphism and diabetic retinopathy risk: A meta-analysis / M. Qiu [et al.] // Gene. – 2013. – Vol. 518, Is. 2. – P. 310–315.

21. Zhou J.B. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis / J.B. Zhou, J.K. Yang. // Act. Diabetol. – 2010. – Vol. 47, Suppl. 1. – P. 187–193.


## References


1. Abhary S., Hewitt A.W., Burdon P.K., Craig J., Diabetes, 2009, Vol. 58, no. 9, pp. 2137–2147.

2. Ko B.C., Lam K.S., Wat N.M., Chung S.S., *Diabetes*, 1995, Vol. 44, pp. 727–732.

3. Rigat B., Hubert C., Alhene C., Gelas F., Combien F., Corval P., et al., *J. Clin. Invest.,* 1990, Vol. 86, pp. 1343–1346.

4. Chakravarthy U., Hayes R.G., Stitt A.W., McAuley E., Archer D.B., *Diabetes*, 1998, Vol. 47, pp. 945–952.

5. DCCT Research Group, *Diabetes*, 1997, Vol. 46, pp. 1829–1839.

6. Duh E., Aiella L.P., *Diabetes,* 1999, Vol. 48, pp. 1899–1906.

7. Stehouwer C.D.A., Lambert J., Donker A.J.M., van Hinsberg V.W.M., *Cardiovasc. Res.*, 1997, Vol. 34, pp. 55–68.

8. Erelas E.G., *Hypertension*, 1990, Vol. 16, pp. 363–370.

9. Nishimura C., Saito T., Ito T., Omori Y., Tamimoto T., *Diabetologia,* 1994, Vol. 37, pp. 328–330.

10. Khan Z.A., Chakrabarti S., *Exp. Diabesity. Res.*, 2003, Vol. 4, pp. 287–301.

11. Fujisawa T., Ikegami H., Kawaguchi Y., Hamada Y., Ueda H., Shintani M., Fukuda M., Ogihara T., *Diabetologia*, 1998, Vol. 41, pp. 47–53.

12. Mugregor L.C., Matschinsky F.M., *J. BioChem*, 1986, Vol. 26, pp. 4052–4058.

13. National Health and Medical Research Council. Management of Diabetic Retinopathy: Clinical Practice Guidelines. Canberra, NHMRC, 2008.

14. Abu E.A., Ahmed M.A.M., Hani S., Ola M.S., *Expert. Rev. Ophthalmol*., 2009, Vol. 4, pp. 627–647.

15. Mubert C, Moust AM, Corrol P, Soubrier F., *JBC*., 1991, Vol. 266, pp. 15377–15383.

16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *N. Engl. J. Med*., 1993, Vol. 329, pp. 977–986.

17. Tischer E., Mitchell R., Harlmian T., Silva M., Gospodarowicz D., Fiddes J.C., et al., *J. Biol. Chem.,* 1991, Vol. 266, pp. 11947–11954.

18. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L., *Arch Ophthalmol*., 1984, Vol. 102, pp. 527–532.

19. Barleon B., Siemester G., Marting-Barong, Weindel K., Herdzog C., Marme D., et al., *Cancer. Res.,* 1997, Vol. 57, pp. 5421–5425.

20. Qiu M., Xiong W., Liao H., Li F., *Gene*, 2013, Vol. 518, Is. 2, pp. 310–315.

21. Zhou J.B., Yang J.K., *Act. Diabetol.,* 2010, Vol. 47, no. 1, pp. 187–193.



**Рецензенты:**

Кунин В.Д., д.м.н., зав. глаукомным кабинетом поликлинического отделения, ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко», г. Рязань;

Узбеков М.Г., профессор, д.м.н., заведующий лабораторией патологии мозга Московского НИИ психиатрии Минздрава РФ, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 06.03.2014.

УДК 612.017.1:616.71-003.93

# СОВРЕМЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ИНДУЦИРОВАННОГО КОСТНОГО БЛОКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПОЗВОНОЧНИКЕ

**[1]Бердюгин К.А., [2]Штадлер Д.И., [2]Гусев Д.А.**

*[1]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: berolga73@rambler.ru;*
*[2]МБУ «Центральная городская клиническая больница № 23», Екатеринбург*

Проведен обзор основных современных методик формирования индуцированного костного блока приоперациях на позвоночнике. Были рассмотрены следующие материалы: керамика на основе фосфатов и гидроксиапатита, полиметилметакрилата, полиэфир-эфиркетона и на основе тантала в сравнении с ауто- и аллокостью. Выявлены основные перспективные направления в развитии материалов для спондилодеза. Рассмотрены преимущества и недостатки отдельных материалов с точки зрения остеокондуктивности, остеоиндуктивности и способности стимулировать остеогенез, а также безопасности для внедрения. В ходе обзора было выявлено, что на данном этапе развития нет материалов, способных полностью соответствовать аутотрансплантату по своим свойствам. Перспективными материалами являются керамики на основе фосфатов и использование полиэфир-эфиркетонов в комбинации с другими материалами. Использование данных материалов требует клинической и статистической оценки результатов хирургического лечения.

**Ключевые слова: индуцированный костный блок, трансплантат, передняя фиксация**

# NEW MATERIALS BONE FORMATION IN THE SURGERY OF THE CERVICAL PART OF THE SPINE

**[1]Berdyugin K.A., [2]Shtadler D.I., [2]Gusev D.A.**

*[1]Ural scientyphic research institute of traumatology and orthopaedics, Yekaterinburg, e-mail: berolga73@rambler.ru;*
*[2]MBU CGKB № 23, Yekaterinburg, Russia, Yekaterinburg*

The review of the major modern techniques of bone formation was done during the surgery of the spine. The following materials were observed: phosphate-based ceramics and hydroxyapatite, polymethylmethacrylate, polyester- etherketonand tantalum-based, they were compared to auto-bone and allogenic bone. The main perspectives of the materials' development for spondylodesis were identified. The advantages and disadvantages of the materials were inspected from the point of the osteoconductivity, osteoinductivity and the ability to stimulate bone formation, as well as from the point of safety in the implementation. The results of the survey revealed that at the moment there are no suitable materials that can fully serve as a substitute for autograft by characteristics. The most perspective materials are phosphate-based ceramics and the usage of polyether-ether ketones in combination with other materials. The usage of the mentioned materials requires clinical and statistical evaluation of the surgical treatment results.

**Keywords: spinal fusion, bone graft, anterior fusion**

Формирование индуцированного костного блока является необходимым элементом хирургического лечения повреждений и заболеваний позвоночника, связанных с нарушением стабильности позвоночных двигательных сегментов. Применение костного аутотрансплантата на протяжении последних 40–50 лет является золотым стандартом для формирования костного блока [1]. Однако применение аутотрансплантата имеет свои недостатки и ограничения, связанные с нанесением дополнительной операционной травмы, косметическим дефектом в зоне забора трансплантата, возможными воспалительными осложнениями [2]. За последнее десятилетие разработано достаточное число материалов, являющихся альтернативой аутотрансплантату и постоянно ведется работа ученых в данном направлении. Все последние открытия в медицине, биологии, химии, металловедении ложатся в основу создания новых трансплантатов, становящихся альтернативой аутокости.

**Целью данной работы** является обзор современных методик формирования индуцированного костного блока применимо к хирургии позвоночника.

## Результаты исследования и их обсуждение

Аутотрансплантат губчатой кости содержит гидроксиапатит и коллаген, которые определяют его остеокондуктивные свойства, в то время как стромальные клетки имеют остеогенный потенциал. Губчатая кость и окружающая гематома содержат костные морфогенетические белки (BMP) и преобразующий b-фактор роста (TGF-β), которые участвуют в процессах регенерации. Компактная кость обладает слабо выраженным остеокондуктивным эффектом, но способна выдерживать механическую нагрузку. Аутотрансплантат

имеет три характеристики трансплантата для идеального формирования индуцированного костного блока, а именно: способность стимулировать остеогенез, способность стимулировать дифференциацию мезенхимальных клеток-предшественников и остеобластов (остеоиндуктивность) и способность материала играть роль пассивного матрикса для роста новой кости (остеокондуктивность) [2, 13]. Аутотрансплантат имеет ряд преимуществ по отношению к другим способам замещения костной ткани: относительно редко встречаются случаи миграции и проблемы с биосовместимостью, отсутствие риска передачи болезней [5]. По этим причинам использование аутотрансплантата остается золотым стандартом при проведении спондилодеза.

Аллотрансплантат кости обычно используется как альтернатива аутотрансплантату. Основное преимущество аллотрансплантатов – отсутствие осложнений, связанных с забором костной ткани, и снижение времени оперативного вмешательства [10]. Недостатками является риск передачи от донора к реципиенту различных заболеваний бактериальной или вирусной этиологии [7], а также необходимость проведения серологического скрининга и стерилизации трансплантатов перед использованием. Костные аллотрансплантаты отличаются медленной остеоинтеграцией, возможностью развития реакции гистосовместимости, частым развитием хронического гранулематозного воспаления, высокой стоимостью. С целью минимизации рисков аллотрансплантаты подвергают интенсивной обработке, что значительно уменьшает остеоиндуктивные свойства и механическую прочность почти на 50%, хотя риск инфицирования реципиента всё же полностью не устраняется. Свойства аллотрансплантатов могут варьировать в широких пределах, и связано это в первую очередь с методами забора и подготовки трансплантата. Различные виды обработки аллотрансплантата могут вариативно влиять на его структурные и биологические характеристики. Включение аллотрансплантата происходит путем процесса, аналогичного тому, который наблюдается с аутотрансплантатом, но более медленно и менее полно. Остеокондуктивные матрицы не содержат остеогенных клеток или остеоиндуктивных факторов, поэтому часто используются совместно с BMP. Так как материалы являются хрупкими, то необходима их защита от чрезмерных биомеханических сил до окончательного формирования костного блока. Также, в отличие от синтетических протезов, аллотрансплантаты трудно стандартизировать в виду неоднородности доноров, а содержание костных банков является дорогостоящей процедурой. Гомоаллотрансплантат выпускается в двух видах: минерализованный и деминерализованный. Минерализованный аллотрансплантат считается не остеогенным, слабо остеоиндуктивным, высоко остеокондуктивным и доступен в свежем, замороженном или лиофилизированном виде. Деминерализованный аллотрансплантат – единственный аллотрансплантат с выраженным остеоиндуктивным эффектом, выраженность эффекта зависит от способа забора и обработки. Главной проблемой применения трансплантата являются неразработанные критерии качества продукта и недостаточная информация о продукте. В одном из немногих доступных исследований приводится сравнение замороженного минерализованного аллотрансплантата и деминерализованного аллотрансплантата с аутотрансплантатом, при этом полученные результаты были сопоставимы в группах, но не достигли статистической значимости [1, 7].

Керамика на основе фосфатов**.** Керамика представляет собой кристаллическую структуру, состоящую из неорганических неметаллических минеральных солей, полученную при высоких температурах. Изменения методики в процессе обработки керамики изменяют окончательную структуру и химический состав, а следовательно, и ее физиологические свойства. Керамика является привлекательной в качестве заменителя трансплантата, так как при её использовании исключаются осложнения со стороны донорского участка, проявляется биосовместимость, отсутствует риск передачи инфекции, и её запасы практически безграничны. С 1890 г. кальций-фосфатные материалы используются в медицине. Albee в 1920 г. впервые доказал, что трикальций-фосфат стимулирует образование кости. Кальций-фосфатные материалы, являясь химическими аналогами компонентов костной ткани, стимулируют биологические реакции, схожие с процессом ремоделирования костей. Резорбция данных материалов не повышает уровня кальция или фосфатов в моче и сыворотке [15]. Трикальцийфосфат (ТКФ) и гидроксиапатиты (ГА) являются наиболее изученными материалами для использования. Ввиду их химико-физических сходств с фазой минерализации кости [11] они обеспечивают отличный остеокондуктивный каркас для регенерации кости. ТКФ с молярным соотношением Ca:P 1,5 резорбирует слишком быстро, ГА с соотношением Ca:P 1,67 резорбирует слишком медленно, поэтому

для защиты новой кости от механических воздействий оно требует модификации [6]. Двухфазные фосфаты кальция (ДФК), в которых соединяется 40 % ТКФ с 60 % ГА, могут обеспечить больший физиологический баланс между механической поддержкой и резорбцией. Yamada и др. провели гистологическое исследование β-ТКФ, ГА для того, чтобы определить, какой из них более подвержен остеокластной активности и больше подходит для ремоделирования кости. Через 2 дня культивирования клеток была замечена резорбция чистого β-ТКФ и ДФК с коэффициентом ГА/β-ТКФ 25/75, но отсутствовала резорбция ДКФ 75/25 или чистого ГА. Примечательно, что ДФК 25/75 резорбировался интенсивней, чем чистый β-ТКФ, возможно, из-за ингибирования кальцием остеокластов, и формировались полости резорбции, схожие с полостями нормальной кости. Данный факт даёт основание предположить, что ДФК является более естественным имплантатом, чем отдельно взятые β-ТКФ или ГА. Биомеханическим требований отвечает ДКФ 60/40, он и используется клинически [16].

Коралловый гидроксиапатит**.** В процессе гидротермальной трансформации кораллового скелета (карбонат кальция) с участием фосфатного составляющего вырабатывается гидроксиапатит кальция (известный как коралловый ГА), и полностью удаляется иммуногенный протеин. Получение кораллового ГА являлось непрогнозируемым научным достижением, основывавшемся на сходстве строения некоторых видов кораллов со строением кости. Два вида кораллов с подходящей пористостью были выбраны для производства, они имеются в продаже под названием ProOsteon 200 (50 % пористость) или 500 (65 % пористость), в соответствии с размером их пор в микронах. Эти два продукта имеют сходство с трубчатой или губчатой костью соответственно [14]. Wittenberg и др. обнаружили, что ProOsteon 200 такой же прочный, как и компактно-губчатый аутотрансплантат из гребня подвздошной кости [17].

Полиэфир-эфиркетон (ПЭЭК). Является рентгеннегативным полукристаллическим термопластиком, сочетает в себе прочность жесткость, твердость и биосовместимость, также износостойкость и возможность повторного использования после стерилизации. Является безопасным, биосовместимым и стабильным полимером, имеющимся в различных формах, которые предлагает практически неограниченные дизайнерские решения. Одной из основных проблем ортопедической хирургии является несоответствие между жесткостью кости и металлическими или керамическими имплантатами, в то время как жесткость ПЭЭК может быть адаптирована. Его прочность может быть дополнительно увеличена путем добавления частиц или волокон углерода. Вариация жесткости при использовании коротких углеродных волокон в пределах 4–18 ГПа, прочность зависит от полимерной основы и варьирует в пределах 100–230 МПа. Свойства полимера не меняются при высоких температурах, выдерживают длительную экспозицию при +230 и короткую экспозицию при + 300. Полимер также показывает высокую химическую стойкость, материал не ухудшал свои свойства после воздействия смоделированных биологических сред в течение 30 дней [8, 12].

Полиметилметакрилат (ПММА)**.** В ходе двух проспективных рандомизированных исследований было выявлено, что ПММА не имеет определённых клинических преимуществ перед аутотрансплантатом. Рентгенологически Barlocher и др. обнаружили, что ПММА не индуцировал сращения у всех 24 пациентов за 12 месяцев [2]. Van den Bent и др. обнаружили, что ПММА способствовал меньшему количеству костных блоков, чем дискотомия с использованием аутокости, также возникали случаи смещения трансплантата в смежный позвонок, и с ПММА было связано возникновение фиброзного уплотнения окружающей кости [7].

Танталовые имплантаты**.** Имплантат пористой структуры, полученный из чистого тантала, с 1997 года активно применяется в травматологии и ортопедии, нейрохирургии в качестве имплантата, обладающего остеокондуктивными свойствами. Отличительные особенности данного имплантата – повышенная пористость и более свободное сообщение между ячейками. Конструкции из тантала обладают достаточной жесткостью и трением, что позволяет применять имплантаты без дополнительной фиксации. Гистологически доказано быстрое врастание костной ткани в пористый тантал [9], а также стимуляция им остеобластов [3].

## Заключение

На современном этапе развития костнозамещающих технологий существует несколько перспективных вариантов материалов, способных заменить аутотрансплантат в будущем, однако на данный момент нет возможности полного отказа от использования аутотрансплантатов. Перспективными материалами, требующими дальнейших исследований и оценки клинического применения, являются керамики на основе фосфатов, полиэфир-эфиркетон и имплантаты на основе пористого тантала.

## Список литературы

1. Bae H.W., Zhao L., Kanim L.E.A., Wong P., Delamarter R.B., Dawson E.G. (2006) Intervariability and intravariability of bone morphogenetic proteins in commercially available demineralized bone matrix products // Spine. – 2006. – № 31. – P. 1299–1306.

2. Barlocher C.B., Barth A., Krauss J.K., Binggeli R., Seiler R.W. Comparative evaluation of microdiscectomy only, autograft fusion, polymethylmethacrylate interposition, and threaded titanium cage fusion for treatment of single-level cervical disc disease: a prospective randomized study in 125 patients // Neurosurg Focus. – 2002. – № 12.

3. Baskin D.S., Traynelis V. Failure of porous tantalum cervical interbody fusion devices: two-year results from a prospective, randomized, multi-center, clinical study // Annual Meeting, Cervical Spine Research Society, Boston, USA. – 2004.

4. Beaman F.D., Bancroft L.W., Peterson J.J., Kransdorf M.J. Bone graft materials and synthetic substitutes // RadiolClin North Am. – 2006. – № 44. – P.451–461.

5. Bishop R.C., Moore K.A., Hadley M.N. Anterior cervical interbody fusion using autogenetic and allogeneic bone graft substrate: a prospective comparative analysis // J Neurosurg. – 1996. – № 85. – P. 206–210.

6. Boyan B.D., McMillan J., Lohmann C.H., Ranly D.M., Schwartz Z. Bone graft substitutes: basic information for successful clinical use with special focus on synthetic graft substitutes. In:Laurencin CT (ed) one graft substitutes // ASTM International, West Conshohocken. – 2003. – P. 231–259.

7. Chau M.T. Bone graft substitutes in anterior cervical discectomy and fusion // Eur Spine J. – 2009. – № 18. – P. 449–464.

8. Chou Y.C., Chen D.C., Hsieh W.A., Chen W.F., Yen P.S., Harnod T., Chiou T.L., Chang Y.L., Su C.F., Lin S.Z., Chen S.Y. Efficacy of anterior cervical fusion: comparison of titanium cages, polyetheretherketone (PEEK) cages and autogenous bone grafts // J ClinNeurosci. – 2008. – № 15. – P. 1240–1245.

9. Ferna´ndez-Fairen M., Sala P., Dufoo M. Jr, Ballester J., Murcia A., Merzthal L. Anterior cervical fusion with tantalum implant: a prospective randomized controlled study // Spine. – 2008. – № 33. – P. 465–472.

10. Floyd T., Ohnmeiss D. A meta-analysis of autograft versus allograft // Eur Spine J. – 2000. – № 9. – P. 398–403.

11. Helm G. Bone graft substitutes for use in spinal fusions // ClinNeurosurg. – 2005. – № 52. – P. 250–255.

12. Liao J.C., Niu C.C., Chen W.J., Chen L.H. Polyetheretherketone (PEEK) cage filled with cancellous allograft in anterior cervical discectomy and fusion // IntOrthop. – 2008. – № 32. – P. 643–648.

13. Moore W.R., Graves S.E., Bain G.I. Synthetic bone graft substitutes // ANZ J Surg. – 2001. – № 71. – P. 354–361.

14. Shors E.C. The development of corraline porous ceramic bone. In: Laurencin CT (ed) Bone graft substitutes // ASTM International, West Conshohocken. – 2003. – P. 271–288.

15. Spivak J.M., Hasharoni A. Use of hydroxyapatite in spine surgery // Eur Spine J. – 2001. – № 10. – P. 198–204.

16. Suetsuna F., Yokoyama T., Kenuka E., Harata S. Anterior cervical fusion using porous hydroxyapatite ceramics for cervical disc herniation. a two-year follow-up //Spine J Off J N Am Spine Soc. – 2001. – № 1. – P. 348–357.

17. Wittenberg R.H., Moeller J., Shea M., White A.A., Hayes W.C. Compressive strength of autologous and allogenous bone grafts for thoracolumbar and cervical spine fusion // Spine. – 1990. – № 15. – P. 1073–1078.

## References

1. Bae H.W., Zhao L., Kanim L.E.A., Wong P., Delamarter R.B., Dawson E.G. (2006) Intervariability and intravariability of bone morphogenetic proteins in commercially available demineralized bone matrix products // Spine. 2006. no. 31. pp. 1299–1306.

2. Barlocher C.B., Barth A., Krauss J.K., Binggeli R., Seiler R.W. Comparative evaluation of microdiscectomy only, autograft fusion, polymethylmethacrylate interposition, and threaded titanium cage fusion for treatment of single-level cervical disc disease: a prospective randomized study in 125 patients // Neurosurg Focus.2002. no. 12.

3. Baskin D.S., Traynelis V. Failure of porous tantalum cervical interbody fusion devices: two-year results from a prospective, randomized, multi-center, clinical study // Annual Meeting, Cervical Spine Research Society, Boston, USA.2004.

4. Beaman F.D., Bancroft L.W., Peterson J.J., Kransdorf M.J. Bone graft materials and synthetic substitutes // RadiolClin North Am. 2006. no. 44. pp. 451–461.

5. Bishop R.C., Moore K.A., Hadley M.N. Anterior cervical interbody fusion using autogenetic and allogeneic bone graft substrate: a prospective comparative analysis // J Neurosurg. 1996. no. 85. pp. 206–210.

6. Boyan B.D., McMillan J., Lohmann C.H., Ranly D.M., Schwartz Z. Bone graft substitutes: basic information for successful clinical use with special focus on synthetic graft substitutes. In:Laurencin CT (ed) one graft substitutes // ASTM International, West Conshohocken. 2003. pp. 231–259.

7. Chau M.T. Bone graft substitutes in anterior cervical discectomy and fusion // Eur Spine J. 2009. no. 18. pp. 449–464.

8. Chou Y.C., Chen D.C., Hsieh W.A., Chen W.F., Yen P.S., Harnod T., Chiou T.L., Chang Y.L., Su C.F., Lin S.Z., Chen S.Y. Efficacy of anterior cervical fusion: comparison of titanium cages, polyetheretherketone (PEEK) cages and autogenous bone grafts // J ClinNeurosci. 2008.no. 15. pp. 1240–1245.

9. Ferna´ndez-Fairen M., Sala P., Dufoo M. Jr, Ballester J., Murcia A., Merzthal L. Anterior cervical fusion with tantalum implant: a prospective randomized controlled study //Spine. 2008. no. 33. pp. 465–472.

10. Floyd T., Ohnmeiss D. A meta-analysis of autograft versus allograft // Eur Spine J. 2000. no. 9 pp. 398–403.

11. Helm G. Bone graft substitutes for use in spinal fusions // ClinNeurosurg. 2005. no. 52. pp. 250–255.

12. Liao J.C., Niu C.C., Chen W.J., Chen L.H. Polyetheretherketone (PEEK) cage filled with cancellous allograft in anterior cervical discectomy and fusion // IntOrthop. 2008. no. 32. pp. 643–648.

13. Moore W.R., Graves S.E., Bain G.I. Synthetic bone graft substitutes // ANZ J Surg. 2001. no. 71. pp. 354–361.

14. Shors E.C. The development of corraline porous ceramic bone. In: Laurencin CT (ed) Bone graft substitutes // ASTM International, West Conshohocken. 2003. pp. 271–288.

15. Spivak J.M., Hasharoni A. Use of hydroxyapatite in spine surgery // Eur Spine J. 2001. no. 10. pp. 198–204.

16. Suetsuna F., Yokoyama T., Kenuka E., Harata S. Anterior cervical fusion using porous hydroxyapatite ceramics for cervical disc herniation. a two-year follow-up //Spine J Off J N Am Spine Soc. 2001. no. 1. pp. 348–357.

17. Wittenberg R.H., Moeller J., Shea M., White A.A., Hayes W.C. Compressive strength of autologous and allogenous bone grafts for thoracolumbar and cervical spine fusion //Spine . 1990. no. 15. pp. 1073–1078.

**Рецензенты:**

Щеколова Н.Б., д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, ГБОУ ВПО ПГМА им. Е.А. Вагнера Минздрава РФ, г. Пермь;

Борзунов И.В., д.м.н., ученый секретарь Ученого совета, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 18.03.2014.

УДК 611.441 + 616.073

# ИССЛЕДОВАНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

**Бузина А.М., Фатеев И.Н.**

*ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, Оренбург, e-mail:orgma@esoo.ru*

Проведен анализ научной литературы посвященной изучению прижизненной анатомии и топографии по данным магнитно-резонансной томографии. В работе показано, что в настоящее время данные отечественной и зарубежной научной литературы по анатомии и топографии печени и внепеченочных желчных путей человека представлены либо секционными исследованиями, либо результатами клинических наблюдений с использованием диагностической аппаратуры. Имеющиеся исследования не дают целостного представления о прижизненной анатомии печени и внепеченочных желчных путей. В статье отражена необходимость широкого использования в фундаментальных анатомических исследованиях печени и внепеченочных желчных путей результатов прижизненных методов исследования, количественной оценки морфологических параметров, которые открывают новые возможности для диагностики патологических процессов и разработки новых приемов оперирования.

**Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, печень, внепеченочные желчные пути**

# THE STUDY OF THE ANATOMICAL STRUCTURE OF THE LIVER AND EXTRAHEPATIC BILE DUCTS USING THE METHOD OF MAGNETIC-RESONANCE TOMOGRAPHY

**Buzina A.M., Fateyev I.N.**

*Orenburg State Medical Academy, Orenburg, e-mail:orgma@esoo.ru*

Analysis of scientific literature devoted to the study of anatomy and topography on MRI results. It is shown that at the present time data of domestic and foreign scientific literature on anatomy and topography of liver and intrahepatic biliary tract either sectional studies, or the results of clinical observations with the use of diagnostic equipment. Available studies do not give a holistic view of the life of the anatomy of the liver and intrahepatic bile ducts. This article reflects the need for extensive use in fundamental anatomical studies of liver and intrahepatic bile ducts of the results of in vivo research methods, quantitative assessment of morphological parameters, which opens new possibilities for diagnosis of pathological processes and development of new methods of operation.

**Keywords: magnetic resonance imaging, liver, extrahepatic biliary tract**

Современная клиническая медицина невозможна без прецизионной диагностики морфологических изменений, формирующихся при различных патологических процессах. Наибольший вклад в выявление анатомических и структурных органов при большинстве патологических процессов вносит лучевая диагностика [3, 10, 15, 18]. Метод магнитно-резонансной томографии дает возможность проводить исследование головного мозга и его сосудистого русла, изучать состояние органов средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза и т.д. [6, 8, 13, 24, 25, 27, 32, 39, 49].

Внедрение в клиническую медицину методов лучевой диагностики позволило проводить прижизненную диагностику многих болезней, приближаясь во многих случаях к их морфологической оценке и описанию, и, как следствие, потребовало проведения специальных анатомических исследований, основанных на прижизненной визуализации органов и областей человеческого тела [1, 3, 27, 35, 37].

Это связано с использованием магнитного поля высокой напряженности и градиентов большой силы, с внедрением в практику сверхбыстрых последовательностей и поверхностных градиентных катушек для тела для получения МР-изображений с большим полем обзора, позволяющих получать целостное прямое изображение без введения контрастных веществ [7, 24, 34, 38, 40, 45]. Совершенствование программного обеспечения и использование парамагнитных и ферромагнитных контрастных веществ также значительно улучшили качество получаемых изображений.

Сейчас, по данным литературы, диагностические возможности МРТ при изучении вариантов строения печени и билиарных протоков в визуализации заболеваний желчных путей сопоставимы с таковыми при КТ и УЗИ [6]. Однако несомненными преимуществами МРТ являются высокая тканевая контрастность получаемых изображений за счет высокого соотношения сигнала к шуму, возможность получения изображений в любой заданной проекции,

а также большие ресурсы программного обеспечения для дифференциальной диагностики [29].

Визуализацию печени и внепеченочных желчных путей при МРТ, как упоминалось ранее, можно выполнить в различных плоскостях (чаще всего используются стандартные проекции: аксиальная, фронтальная и сагиттальная) в зависимости от цели и объема анатомического исследования [7, 25, 42, 43].

Серийные срезы при МРТ позволяют выполнять объемную реконструкцию органа, билиарного протока или кровеносного сосуда, что также очень важно при анатомическом исследовании [ 5, 17, 24, 25, 27].

Метод МРТ позволяет также судить о некоторых физико-химических свойствах тканей. Таким образом, благодаря различному содержанию воды в тканях организма можно легко выявить воспалительный процесс, т.к. большинство воспалительных процессов сопровождается отеком. Кроме того, МРТ по изменению МР-сигнала от структуры субстрата позволяет отличить жидкость от крови и жира, таким образом, можно достоверно дифференцировать кисту с жидкостью, гематому, жир, фиброзную ткань и сосуды [5, 13, 19, 21, 22, 47,48].

Независимо от режима исследования можно видеть воротную, печёночные, нижнюю полую вены, аорту и билиарный тракт [21]. Важно, что для визуализации кровеносных сосудов и жёлчных протоков контрастирование не требуется [4, 6, 15, 18, 21, 22, 24, 37, 38].

С помощью МРТ можно с высокой точностью определять кисты печени, в том числе паразитарные, гемангиомы, первичные и метастатические опухоли [21, 47] и другую патологию.

В настоящее время МРТ-программы позволяют получать прямое изображение протоковой системы печени без инвазивного вмешательства и введения контрастных веществ. Следует отметить, что процесс освоения этого метода окончательно не завершен и направлен на поиск и разработку оптимальных импульсных последовательностей и технических параметров сканирования [42].

Многие распространенные заболевания печени и желчевыводящих путей, освещенные в современной литературе [9, 16, 28, 33], характеризуются изменением количественных параметров печени целиком или некоторых ее отделов.

Бесконтрастная магнитно-резонансная холангиография – сравнительно новый неинвазивный метод исследования. Она позволяет оценить анатомическое строение внутри- и внепеченочных желчных путей, выявить варианты и аномалии строения их, определить стриктуры и конкременты жёлчных протоков, а также желчного пузыря, в том числе и нерентгеноконтрастных камней. [22, 23]. Отчетливо выявляется билиарная гипертензия, уровень и протяженность обструкции холедоха или других желчных протоков при желчнокаменной болезни либо опухолевом поражении, в том числе и Фаттерова соска. Таким образом, бесконтрастная МР-холангиография бывает незаменима при дифференциальной диагностике механической желтухи.

Ещё не установлено, имеет ли магнитно-резонансная холангиография преимущества по сравнению с традиционно применяемым ультразвуковым исследованием с последующей диагностической или, при необходимости, лечебной эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией [24, 25, 27]. Однако уже очевидны ее преимущества при исследовании области воронки и пузырного протока, которые недостаточно четко удается визуализировать при УЗИ. МРХГ высокоэффективна в изучении анатомических особенностей строения билиарного тракта, в диагностике опухолей желчных протоков и холедохолитиаза, повреждений желчных протоков, первичного склерозирующего холангита, стриктур желчевыводящих путей, уровня и характера механической желтухи [5].

Качество получаемых изображений при МРХГ практически не уступает рентгеновским холангиограммам [50]. Имеются данные, что результаты МРХГ хорошо коррелируют с данными ЭРХПГ и ЧЧХГ [36]. Последние методы сложны в проведении, осуществляются обязательно в присутствии двух специалистов – рентгенолога и эндоскописта или хирурга. Инвазивный характер данных методов не исключает развитие серьезных ятрогенных осложнений; холангита, острого панкреатита, панкреонекроза, аллергических реакций [10].

Результаты исследований печени, полученные при магнитно-резонансной томографии сопоставимы с таковыми при компьютерной томографии [19, 20, 31], а в некоторых случаях превосходят последние.

Перспективы метода магнитно-резонансной томографии велики, но её применение существенно ограничивается высокой стоимостью, недостаточной доступностью и сложностью интерпретации данных. Прямым следствием данной ситуации является «отставание» имеющихся анатомических исследований от возможностей прижизненной визуализации, которые появляются в настоящее время

с внедрением новой аппаратуры. Современные подходы в гастроэнтерологии и онкологии требуют активного поиска новых методических подходов к изучению печени и желчевыводящей системы, что требует специальных анатомических исследований для выявления потенциальных возможностей метода магнитно-резонансной томографии.

## Список литературы


1. Алиев М.А., Сейсембаев М.А., Ахметов Е.А. и др. Использование магнитно-резонансной холангиопанкреатографии при ятрогенных повреждениях желчных протоков // Мед. визуализация.– 2003. – № 3. – С. 13–18.

2. Багненко С.С., Труфанов Г.Е., Дзидзава И.И. Медицинская визуализация. – 2010. – С. 40–41.

3. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – 2-е изд. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.

4. Быченко В.Г., Машинский А.А., Белышева Е.С., Харнас С.С., Шехтер А.И., Лотов А.Н. // Магнитно-резонансная томография холангиопанкреатография при заболеваниях печени, желчных путей и поджелудочной железы // Медицинская визуализация. – 2002. – № 4. – С. 14–24.

5. Васильев А.Ю., Ратников В.А. Диагностические возможности магнитно-резонансной холангиографии в выявлении заболеваний желчного пузыря и желчных протоков // Роль лучевой диагностики в многопрофильны клиниках / под ред. В.И. Амосова. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2005. – С. 43–45.

6. Власов П.В., Котляров П.М. Лучевая диагностика болезней печени и желчевыводящих путей // Вести, рентгенологии и радиологии. – 1996. – № 3. – С. 33–46.

7. Галкин В.А. Современные методы диагностики дискинезии желчного пузыря и некалькулезного холецистита // Тер. архив. – 2001. – Т. 73, № 8. – С. 37–38.

8. Гарин А.М., Базин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. – М., 2003; 171–236.

9. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы // МЕДпресс-информ. – 2099. – 200 с.

10. Дергилев А.П., Манакова Я.Л., Кривушкина Е.В. Материалы IV Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов Радиология. – М., 2010. – 133 с.

11. Зубарев А.В. Методы медицинской визуализации – УЗИ, КТ, МРТ – в диагностике опухолей и кист печени. – М.: Видар, 1995. – 109 с.

12. Иванов Ю.В., Чудных С.М. Механическая желтуха: диагностический алгоритм и лечение // Лечащий врач. – 2002. – № 7–8.

13. Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д., Шипулева И.В. Спиральная компьютерная томография в хирургической гепатологии. – М.: Рус. врач, 2000. – 152 с.

14. Константинов Д.Ю., Попова Л.Л., Мельникова Е.А., Голик О.О. Медицинская визуализация, 2010. – 220 с

15. Корниенко В.Н., Рушанов И.И., Цыб А.Ф. и др. Ядерно-магнитный резонанс в медицине. – М.: ВНИИМИ, 1985. – 89 с.

16. Кук Р.А., Стеварт Б. Цветной атлас патологической анатомии // Логосфера. – 2010. – 256 с.

17. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей: пер. с нем. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. – 259 с.

18. Логинов А.С. Новое в диагностике и лечении желчнокаменной болезни // Тер. архив. – 2001. – Т. 73, № 2. – С. 5–6.

19. Лукьянченко А.Б. Применение МРТ в абдоминальной онкологии // Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия: тезисы докладов конференции. – М., 2000. – С. 370–371.

20. Майстренко Н.А., Нечай А.И. Гепатобилиарная хирургия (руководство для врачей). – СПб.: Специальная литература, 1998. – 264 с.

21. Малярчук В.И., Пауткин Ю.Ф. Хирургия доброкачественных заболеваний внепеченочных желчных протоков. – М., 2002. – 218 с.

22. Нудное Н.В., Кармазановский Г.Г. Интервенционные методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов. – М.: Рус. врач, 2001. – 112 с.

23. Подымова С. Д. Болезни печени: рук-во для врачей. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 709 с.

24. Портной Л.М., Денисова Л.Б., Уткина Е.В. и др. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография и проблема диагностики патологии гепатопанкреатодуоденальной области // Вести рентгенологии и радиологии. – 2001. – № 4. – С. 14–24.

25. Ратников В.А., Черемисин В.М. Методика высокопольной магнитно-резонансной томографии печени, билиарного тракта и поджелудочной железы // Мед .визуализация. –2001. – № 4. – С. 126–133.

26. Ратников В.А. Магнитно-резонансная томография при желчнокаменной болезни и ее осложнениях: методика проведения и диагностические возможности // Мед. визуализация. – 2002. – № 2. – С. 52–59.

27. Ринк П.А., Синицын В.Е. Контрастные средства для компьютерной и магнитно-резонансной томографии: Основные принципы // Вестник рентгенологии и радиологии. –1995. – № 6. – С. 52–59.

28. Роуз А.Г. Атлас патологии // ГЕОТАР-медиа: пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган. – 2010. – 576 с.

29. Терновой С.К., Шахиджанова С.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике очаговых заболеваний печени: Обзор лит // Мед. визуализация. – 1999. – № 4. – С. 14–23.

30. Тимошин А.Д., Шестаков АЛ., Юрасов А.В., Барнаев А.JI. Непосредственные и отдаленные осложнения малоинвазивных вмешательств на желчных путях // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2003. – № 3. – С. 2730.

31. Черемисинов О.В., Якушев К.Б. Опыт применения магнитно-резонансной холангиопанкреатографии в хирургической клинике // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Т.8. – № 2. – С. 251–252.

32. Шахиджанова С. В. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии при заболеваниях печени: Обзор лит. // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1999. – № 5. – С. 45–54.

33. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания печени по Шиффу // ГЕОТАР-Медиа. – 2010. – 408 с.

34. Bartolozzi C., Lencioni R. Abdominal MR: liver and pancreas. Eur. Rad. – 2009. – Vol. 9. – № 6. – P. 1496–1512.

35. Becker C.D., Grosshols M., Becker M. et al. Choledocholithiasis and bile duct stenosis: Diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography // Radiology. – 1997. – Vol. 205. – № 2. – P. 523–530.

36. Bret P.M., Reindhold C., 1997. 34. Ernst O., Calvo M., Sergent G. et al. Breath-hold MRcholangiopancreatography using a HASTE sequence // Amer. J. Rentgenol. – 1997. – Vol. 169. – № 5. – P. 1304–1306.

37. Ernst O., Calvo M., Sergent G. et al. Breath-hold MR cholangiopancreatography using a HASTE sequence: Comparison of single-slice and multi-slice acquisitiontechniques. Amer. J. Rentgenol. – 1997. – Vol. 169, № 5. – P. 1304–1306.

38. Fulcher A.S., Turner M.A., Capps G.W. MR Cholangio-graphy: Technical advances and clinical applications. RadioGraphics. – 1999. – Vol. 19. – P. 25–41.

39. Hart R.S., PassiR.B.,Wall W.J. Long- term outcome after major bile duct injury created during laparoscopic cholecystectomy. H.P.B. – 2000. – Vol. 2, № 3. – P. 325–332.

40. Heindryckx E., Van Hoe L., Vanbeckevoort D., Goris H., Ectors N., Aerts R., Marchinal G. Quiz case of the month. Eur. Rad. – 1998. – Vol. 8. – P. 1497–1498.

41. Imaging in Hepatobiliary and Pancreatic Disease. A Practical Clinical Approach. Ed. by van Leeuwen D.J., Reeders J.W.A.I. // Ariyama. J. Harcourt Publishers Limited. – 2000. – 525 p.

42. Kay C.L., Aabakken L.E. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a problem solvingmodality. Gastrointest. Endosc. – 2007. – Vol. 46, № 4. – P. 363–366.

43. Kinney T.P., Punjabi G., Freeman M., Technology insight: applications of MRI for the evaluation of benign disease. Nat.Clin. Pract.Gastroenterol.Hepatol. – 2007, Mar;4(3). – P. 148–159.

44. Magnetic resonance imaging of the Body. Ec. by Higgins C.B., Hricak H., Helms C.A. 3rd ed. Philadelphia. – N.Y.: Lippincott-Raven, 1997. – 158 p.

45. Mercado M.A., Orozco H., Lopez-Martinez L.M., Perez del Villa A.P. et al. Survival and quality of life after bile duct reconstruction for iatrogenic injury. H.P.B. – 2000. – Vol. 2, № 3. – P. 321–324.

46. Meyers M.A. Dynamic Radiology of the Abdomen. – N.Y.: Springer-Verlag, 1994. – 368 p.

47. Mirowitz S.A. Diagnostic pitfalls and artifacts in abdominal MR imaging: a review. Radiology. – 1998. – Vol. 208, № 9. – P. 577–589.

48. Miyazaki T., Yamashita Y., Tsuchigame T. et al. MR cholangiopancreatography using HASTE (half-fourier acquisition single-shot turbo spin-echo) sequences. A. J. R. – 1996. – Vol. 166. – P. 1297–1303.

49. Neilitich J.D., Topazian M., Smith R.C. et al. Detection of choledocholithiasis: Comparison of unenhanced helical CT and endoscopic retrograde cholangiopancreatography // Radiology. – 1997. – Vol. 203, № 3. – P. 753–757.

50. Pavone P., Laghi A., Catalano C, Panebianco V., Fabiano S., Passarielo R. MRI of the biliary and pancreatic ducts. Eur. Rad. – 1999. – Vol. 9, № 8. – P. 1513–1522.

## References

1. Aliev M.A., Sejsembaev M.A., Ahmetov E. A. i dr. Ispol'zovanie magnitno-rezonansnoj holangiopankreatografii pri jatrogennyh povrezhdenijah zhelchnyh protokov. Med. vizualizacija., 2003, no. 2, pp. 13–18.

2. Bagnenko S.S., Trufanov G.E., Dzidzava I.I. Medicinskaja vizualizacija, 2010. pp. 40–41.

3. Bolezni pecheni i zhelchevyvodjashhih putej: Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red., V.T. Ivashkina, 2-e izd, M.: OOO «Izdat. dom «M-Vesti», 2005, 536 p.

4. Bychenko V.G., Mashinskij A.A., Belysheva E.S., Harnas S.S., Shehter A.I., Lotov A.N. Magnitno-rezonansnaja tomografija holangiopankreatografija pri zabolevanijah pecheni, zhelchnyh putej i podzheludochnoj zhelezy. Medicinskaja vizualizacija, 2002, no. 4, pp. 14–24.

5. Vasil'ev A.Ju., Ratnikov V.A. Diagnosticheskie vozmozhnosti mag¬nitno-rezonansnoj holangiografii v vyjavlenii zabolevanij zhelchnogo puzyrja i zhelchnyh protokov // Rol' luchevoj diagnosti¬ki v mnogoprofil'ny klinikah. Pod red. V.I. Amosova, SPb.: Izd-vo SPbGMU, 2005, pp. 43–45.

6. Vlasov P.V., Kotljarov P.M. Luchevaja diagnostika boleznej pecheni i zhelchevyvodjashhih putej. Vesti, rentgenologii i radiologii, 1996, no. 3, pp. 33–46.

7. Galkin V.A. Sovremennye metody diagnostiki diskinezii zhelchnogo puzyrja i nekal'kuleznogo holecistita. Ter. arhiv., 2001, T. 73, no. 8, pp. 37–38.

8. Garin A.M., Bazin I.S. Zlokachestvennye opuholi pishhevaritel'noj sistemy. M., 2003, pp. 171–236.

9. Gerok V., Bljum H.E. Zabolevanija pecheni i zhelchevydelitel'noj sistemy. MED-press-inform, 2009, 200 p.

10. Dergilev A.P., Manakova Ja.L., Krivushkina E.V. Materialy IV Vserossijskogo Nacional'nogo kongressa luchevyh diagnostov i terapevtov Radiologija. M.,2010, 133 p.

11. Zubarev A. V. Metody medicinskoj vizualizacii –UZI, KT, MRT – v diagnostike opuholej i kist pecheni. M.: Vidar, 1995, 109 pp.

12. Ivanov Ju.V., Chudnyh S.M. Mehanicheskaja zheltuha: diagnosticheskij algoritm i lechenie. Lechashhij vrach, 2002, no. 7–8.

13. Karmazanovskij G. G., Fedorov V. D., Shipuleva I. V. Spiral'naja komp'juternaja tomografija v hirurgicheskoj gepatologii. M.: Rus. vrach, 2000, 152 p.

14. Konstantinov D.Ju., Popova L.L., Mel'nikova E.A., Golik O.O. Medicinskaja vizualizacija, 2010, 220 p.

15. Kornienko V.N., Rushanov I.I., Cyb A.F. i dr. Jadernomagnitnyj rezonans v medicine. M., VNIIMI, 1985, 89 p.

16. Kuk R.A., Stevart B. Cvetnoj atlas patologicheskoj anatomii. Logosfera, 2010, 256 p.

17. Lejshner U. Prakticheskoe rukovodstvo po zabolevanijam zhelchnyh pu¬tej: Per. s nem. M.: GJeOTAR-Med, 2001, 259 pp.

18. Loginov A. pp. Novoe v diagnostike i lechenii zhelchnokamennoj bolezni. Ter. Arhiv, 2001, T. 73, no. 2, pp. 5–6.

19. Luk'janchenko A.B. Primenenie MRT v abdominal'noj onkologii: Tezisy dokladov konferencii «Luchevaja diagnostika i luchevaja terapija na poroge tret'ego tysjacheletija». M., 2000, pp. 370–371.

20. Majstrenko N.A., Nechaj A.I. Gepatobiliarnaja hirurgija (rukovodstvo dlja vrachej). SPB.: Special'naja literatura, 1998, 264 p.

21. Maljarchuk V.I., Pautkin Ju.F. Hirurgija dobrokachestvennyh zabolevanij vnepeche-nochnyh zhelchnyh protokov. M., 2002, 218 p.

22. Nudnoe N.V., Karmazanovskij G.G. Intervencionnye metody diagno¬stiki i lechenija zabolevanij vnutrennih organov. M.: Rus. vrach, 2001, 112 pp.

23. Podymova S. D. Bolezni pecheni: Ruk-vo dlja vrachej. 4-e izd., pererab. i dop. M.: Medicina, 2005, 709 p.

24. Portnoj L. M., Denisova L. B., Utkina E.V. i dr. Magnitno-rezo¬nansnaja holangiopankreatografija i problema diagnostiki patologii gepatopankreatoduodenal'noj oblasti. Vesti, rentgenologii i radiologii, 2001, no. 4, pp. 14–24.

25. Ratnikov V.A., Cheremisin V.M. Metodika vysokopol'noj magnitno-rezonansnoj tomografii pecheni, biliarnogo trakta i podzheludochnoj zhelezy. Med. Vizualizacija, 2001, no. 4, pp. 126–133.

26. Ratnikov V. A. Magnitno-rezonansnaja tomografija pri zhelchnokamennoj bolezni i ee oslozhnenijah: metodika provedenija i diag¬nosticheskie vozmozhnosti. Med. Vizualizacija, 2002, no. 2, pp. 52–59.

27. Rink P.A., Sinicyn V.E. Kontrastnye sredstva dlja komp'juternoj i magnitno-rezonansnoj tomografii: Osnovnye principy. Vestnik rentgenologii i radiologii, 1995, no. 6, pp. 52–59.

28. Rouz A.G. Atlas patologii. GEOTAR-media/ Perevod s angl. (pod redakciej E.A. Kogan), 2010, 576 p.

29. Ternovoj pp. K., Shahidzhanova pp. V. Magnitno-rezonansnaja tomografija v diagnostike ochagovyh zabolevanij pecheni: Obzor lit. Med. Vizualizacija, 1999, no. 4, pp. 14–23.

30. Timoshin A.D., Shestakov AL., Jurasov A.V., Barnaev A.JI. Neposredstvennye i ot-dalennye oslozhnenija maloinvazivnyh vmeshatel'stv na zhelchnyh putjah. Vestnik RUDN, serija Medicina, 2003, no. 3, pp. 27–30.

31. Cheremisinov O.V., Jakushev K.B. Opyt primenenija magnitno-rezonansnoj holangio-pankreatografii v hirurgicheskoj klinike. Annaly hirurgicheskoj gepatologii, 2003, T.8, no. 2, pp. 251–252.

32. Shahidzhanova pp. V. Diagnosticheskie vozmozhnosti magnitno-rezonansnoj to-mografii pri zabolevanijah pecheni: Obzor lit. Vestn. rentgenologii i radiologii, 1999, no. 5, pp. 45–54.

33. Shiff Ju.R., Sorrel M.F., Mjeddrej U.S. Virusnye gepatity i holestaticheskie za-bolevanija pecheni po Shiffu. GEOTAR-Media, 2010, 408 p.

34. Bartolozzi C, Lencioni R. Abdominal MR: liver and pancreas. Eur. Rad, 2009, Vol. 9, no. 6, pp. 1496–1512.

35. Becker C.D., Grosshols M., Becker M. et al. Choledocholithiasis and bile duct stenosis: Diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography. Radiology, 1997, Vol. 205, no. 2, P. 523–530.

36. Bret P.M., Reindhold C., 1997. 34. Ernst O., Calvo M., Sergent G. et al. Breath-hold MRcholangiopancreatogra-phy using a HASTE sequence. Amer. J. Rentgenol, 1997, Vol. 169, no. 5, pp. 1304–1306.

37. Ernst O., Calvo M., Sergent G. et al. Breath-hold MR cholangiopancreatography using a HASTE sequence: Comparison of single-slice and multi-slice acquisitiontechniques. Amer. J. Rentgenol., 1997, Vol. 169, no. 5, pp. 1304–1306.

38. Fulcher A.S., Turner M.A., Capps G.W. MR Cholangio-graphy: Technical advances and clinical applications. RadioGraphics., 1999, Vol. 19, pp. 25–41.

39. Hart R.S., Passi R.B., Wall W.J. Long- term outcome after major bile duct injury created during laparoscopic cholecystectomy. H.P.B. 2000, Vol. 2, no. 3, pp. 325–332.

40. Heindryckx E., Van Hoe L., Vanbeckevoort D., Goris H., Ectors N., Aerts R., Marchinal G. Quiz case of the month. Eur. Rad., 1998, Vol. 8. pp. 1497–1498.

41. Imaging in Hepatobiliary and Pancreatic Disease. A Practical Clinical Approach. Ed. by van Leeuwen D.J., Reeders J.W.A.I., Ariyama. J. Harcourt Publishers Limited, 2000, 525 p.

42. Kay C.L., Aabakken L.E. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a problem solvingmodality. Gastrointest. Endosc., 2007, Vol. 46, no. 4, pp. 363–366.

43. Kinney T.P., Punjabi G., Freeman M., Technology insight: applications of MRI for the evaluation of benign disease. Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol., 2007, Mar; 4(3), pp. 148–159.

44. Magnetic resonance imaging of the Body. Ec. by Higgins C.B., Hricak H., Helms C.A. 3rd ed. Philadelphia; N.Y.: Lippincott-Raven, 1997, 158 p.

45. Mercado M.A., Orozco H., Lopez-Martinez L.M., Perez del Villa A.P. et al. Survival and quality of life after bile duct reconstruction for iatrogenic injury. H.P.B., 2000, Vol. 2, no. 3, pp. 321–324.

46. Meyers M.A. Dynamic Radiology of the Abdomen. N.Y.: Springer-Verlag, 1994, 368 p.

47. Mirowitz S.A. Diagnostic pitfalls and artifacts in abdominal MR imaging: a review. Radiology., 1998, Vol. 208, no. 9, pp. 577–589.

48. Miyazaki T., Yamashita Y., Tsuchigame T. et al. MR cholangiopancreatography using HASTE (half-fourier acquisition single-shot turbo spin-echo) sequences. A. J. R.. 1996, Vol. 166, pp. 1297–1303.

49. Neilitich J.D., Topazian M., Smith R.C. et al. Detection of choledocholithiasis: Comparison of unenhanced helical CT and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Radiology., 1997, V.203, no. 3, pp. 753–757.

50. Pavone P., Laghi A., Catalano C, Panebianco V., Fabiano S., Passarielo R. MRI of the biliary and pancreatic ducts. Eur. Rad., 1999, V.9, no. 8, pp. 1513–1522.

**Рецензенты:**

Железнов Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург;

Шехтман А.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 06.03.2014.

(http://www.rae.ru/fs/)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

1. Архитектура
2. Биологические науки
3. Ветеринарные науки
4. Географические науки
5. Геолого-минералогические науки
6. Искусствоведение
7. Исторические науки
8. Культурология
9. Медицинские науки
10. Педагогические науки
11. Политические науки
12. Психологические науки
13. Сельскохозяйственные науки
14. Социологические науки
15. Технические науки
16. Фармацевтические науки
17. Физико-математические науки
18. Филологические науки
19. Философские науки
20. Химические науки
21. Экономические науки
22. Юридические науки

***При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.***

1. Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:

*– заглавия научных статей должны быть информативными (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);*

*– в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;*

*– в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводимый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.*

*Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.*

2. Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «Правила транслитерации»)

| Буква | Транслит | Буква | Транслит | Буква | Транслит | Буква | Транслит |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **А** | A | **З** | Z | **П** | P | **Ч** | CH |
| **Б** | B | **И** | I | **Р** | R | **Ш** | SH |
| **В** | V | **й** | Y | **С** | S | **Щ** | SCH |
| **Г** | G | **К** | K | **Т** | T | **Ъ, Ь** | опускается |
| **Д** | D | **Л** | L | **У** | U | **Ы** | Y |
| **Е** | E | **М** | M | **Ф** | F | **Э** | E |
| **Ё** | E | **Н** | N | **Х** | KH | **Ю** | YU |
| **Ж** | ZH | **О** | O | **Ц** | TS | **Я** | YA |

**На сайте http://www.translit.ru/ можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.**

3. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

4. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

5. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

*Списки литературы представляются в двух вариантах:*

*1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).*

*2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники*

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. Новые требования к резюме ( см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

**Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк).** Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание места работы всех авторов. (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- **Через «личный портфель» автора**
- **По электронной почте edition@rae.ru**

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора» публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одномоментно направляется полный пакет документов:

- *материалы статьи;*
- *сведения об авторах;*
- *копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);*
- *сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.*

**Правила оформления сопроводительного письма.**

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо **обязательно** (!) должно содержать следующий текст.

*Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.*

*Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.*

*Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.*

*Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.*

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

• копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;

• копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

*Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).*

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправоверного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

*Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.*

*Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мыслей или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.*

*Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.*

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

## ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

**УДК 615.035.4**

### ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

**[1]Шварц Ю.Г., [1]Артанова Е.Л., [1]Салеева Е.В., [1]Соколов И.М.**

*[1]ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru*

**Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.**

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

### CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

**[1]Shvarts Y.G., [1]Artanova E.L., [1]Saleeva E.V., [1]Sokolov I.M.**

*[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru*

**We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.**

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

**Введение**

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]…

Список литературы

1….

References

1…

**Рецензенты:** ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

**Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»**
**(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на русском языке)**

**Статьи из журналов и сборников:**

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

*Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.*

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

*Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).*

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

**Монографии:**

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

*Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.*

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Сарат. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 1999. – 199 с.

*Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.*

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.UJ. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

*Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:*

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

*Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).*

**Авторефераты**

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. –18 с.

**Диссертации**

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит, наук. – М., 2002. – С. 54–55.

**Аналитические обзоры:**

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

**Патенты:**

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

**Материалы конференций**

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

**Интернет-документы:**

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

http://www.oim.ru/reader.asp7nomers 366 (дата обращения: 17.04.07).

http://www.nlr.ru/index.html (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121 .html (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm (дата обращения 23.08.2007).

**Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на латинице:**

**На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).**

**Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.**

**Статьи из журналов:**

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

**Материалы конференций:**

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

**Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):**

*Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii* [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

**Ссылка на Интернет-ресурс:**

*APA Style* (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

*Pravila Tsitirovaniya Istochnikov* (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011)

**ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ**

**РЕЦЕНЗИЯ**

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

**Научное направление работы.** Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

**Класс статьи:** оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

**Научная новизна:** 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

**Оценка достоверности представленных результатов.**

**Практическая значимость.** Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

**Формальная характеристика статьи.**

Стиль изложения − хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы − (не) информативны, избыточны.

Рисунки − приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

**ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

**Рецензент Фамилия, инициалы**

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

## ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

## НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключение составляют не переводимые на английский язык наименований фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук…», «Федеральное государственное унитарное предприятие…», «ФГОУ ВПО…», «Национальный исследовательский…» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название.** В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:
Taganrogskij Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal’nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

*(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)*

## АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по

объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

– информативными (не содержать общих слов);
– оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
– содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
– структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
– «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
– компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНИТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

## КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ)

(подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это –краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

– предмет, тему, цель работы;
– метод или методологию проведения работы;
– результаты работы;
– область применения результатов;
– выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

## ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD

(http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example»,» the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

П р и м е р ы , как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (**http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&**). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

**http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESSID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1.**

*(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)*

## ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) –организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry,* 2008, no. 11, pp. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

**http://www.easybib.com/**
**http://www.bibme.org/**
**http://www.sourceaid.com/**

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

**Статьи из журналов:**

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

П р и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

**Материалы конференций:**

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

**Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):**

*Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii* [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

**Ссылка на Интернет-ресурс:**

*APA Style* (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

*Pravila Tsitirovaniya Istochnikov* (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011).

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация –перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;

2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний –авторов и источник.

3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.

4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.

5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

*(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)*

---

**Оплата издательских расходов составляет:**

**4700 руб. –** для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель;

**6700 руб.** – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте без использования сервиса Личного портфеля;

**5700 руб.** – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель;

**7700 руб.** – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте без использования сервиса Личного портфеля;

**Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.**

**Для членов Российской Академии Естествознания (РАЕ) издательские услуги составляют 3500 рублей** (при оплате лично авторами при этом стоимость не зависит от числа соавторов в статье) – при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель.

**Просим при заполнении личных данных в Личном портфеле членов РАЕ указывать номер диплома РАЕ.**

Оплата от организаций для членов РАЕ и их соавторов – 5700 руб. при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель.

**БАНКОВСКИЕ РЕКВИЗИТЫ:**

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»*

* Иное сокращение наименования организации получателя не допускается. При ином сокращении наименования организации денежные средства не будут получены на расчетный счет организации!!!

ИНН 6453117343

КПП 645301001

р/с 40702810700540002324

Банк получателя: Нижегородский филиал ОАО «Банк Москвы» г. Нижний Новгород

к/с 30101810100000000832

БИК 042282832

Назначение платежа*: Издательские услуги. Без НДС. ФИО автора.

*В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!

Копия платежного поручения высылается через «Личный портфель автора», по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8452)-47-76-77.

## Библиотеки, научные и информационные организации, получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий

| № | Наименование получателя | Адрес получателя |
|---|---|---|
| 1. | Российская книжная палата | 121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9 |
| 2. | Российская государственная библиотека | 101000, г. Москва, ул.Воздвиженка, 3/5 |
| 3. | Российская национальная библиотека | 191069, г. Санкт-Петербург, ул. Садовая, 18 |
| 4. | Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук | 630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15 |
| 5. | Дальневосточная государственная научная библиотека | 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 1/72 |
| 6. | Библиотека Российской академии наук | 199034, г. Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1 |
| 7. | Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания | 103009, г. Москва, ул.Охотный ряд, 1 |
| 8. | Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека | 103132, г. Москва, Старая пл., 8/5 |
| 9. | Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова | 119899, г. Москва, Воробьевы горы |
| 10. | Государственная публичная научно-техническая библиотека России | 103919, г. Москва, ул.Кузнецкий мост, 12 |
| 11. | Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы | 109189, г. Москва, ул. Николоямская, 1 |
| 12. | Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук | 117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21 |
| 13. | Библиотека по естественным наукам Российской академии наук | 119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11 |
| 14. | Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации | 101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9 |
| 15. | Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук | 125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20 |
| 16. | Государственная общественно-политическая библиотека | 129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2 |
| 17. | Центральная научная сельскохозяйственная библиотека | 107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В |
| 18. | Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека | 101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10 |
| 19. | Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека | 117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49 |
| 20. | ВИНИТИ РАН (отдел комплектования) | 125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401. |

## ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:
1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по **e-mail: edition@rae.ru.**

**Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):**

Для физических лиц – 1150 рублей
Для юридических лиц – 1850 рублей
Для иностранных ученых – 1850 рублей

### ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

| | |
|---|---|
| **Информация об оплате**<br>способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма | |
| **Сканкопия** платежного документа об оплате | |
| **ФИО получателя**<br>полностью | |
| **Адрес для высылки заказной корреспонденции**<br>индекс обязательно | |
| **ФИО полностью первого автора**<br>запрашиваемой работы | |
| **Название публикации** | |
| **Название журнала, номер и год** | |
| **Место работы** | |
| **Должность** | |
| **Ученая степень, звание** | |
| **Телефон**<br>указать код города | |
| **E-mail** | |

Образец заполнения платежного поручения:

| | | |
|---|---|---|
| **Получатель**<br>ИНН 6453117343 КПП 645301001<br>ООО «Организационно-методический отдел»<br>Академии Естествознания | Сч. № | 40702810700540002324 |
| **Банк получателя** | БИК | 042282832 |
| Нижегородский филиал ОАО «Банк Москвы»<br>г. Нижний Новгород | к/с | 30101810100000000832 |

**НАЗНАЧЕНИЕ ПЛАТЕЖА: «ИЗДАТЕЛЬСКИЕ УСЛУГИ. БЕЗ НДС. ФИО»**

Особое внимание обратите на точность почтового адреса с индексом, по которому вы хотите получать издания. На все вопросы, связанные с подпиской, Вам ответят по телефону: 8 (8452)-47-76-77.

По запросу (факс 8 (8452)-47-76-77, E-mail: stukova@rae.ru) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.